

LISTA PROTOCOALELOR TERAPEUTICE APROBATE PRIN ORDINUL MS/CNAS NR 1301/500/2008 CU MODIFICARILE SI
COMPLETARILE ULTERIOARE - actualizate la 16.11.2017

COD PROTOCOL	DENUMIRE	sublista/cod boala/cod P	continuare prescriere medic familie
A001E	ORLISTATUM	B	NU
A002C	PALONOSETRONUM	C1 -G10	NU
A004C	ONDASETRONUM, GRANISETRONUM	C1-G10	*
A005E	PARICALCITOLUM	C1-G25 si C2 -P10	NU
A006E	CALCITRIOLUM	C1-G25 si C2 -P10	NU
A008E	IMIGLUCERASUM	C1-G29	*
A010N	COMPLEX DE HIDROXID FER (III) SUCROZĂ	C1-G25 si C2 -P10	NU
A014E	AGALSIDASUM BETA	C2-P6.8	NU
A015E	INSULINUM LISPRO	C2-P5 COD ATC A10AB04	NU
A016E	INSULINUM ASPART	C2 -P5 COD ATC A10AB05	NU
A017E	INSULINUM LISPRO	C2-P5 COD ATC A10AC04	NU
A018E	INSULINUM ASPART	C2-P5 COD ATC A10AD05	NU
A019E	INSULINUM GLULIZINA	C2-P5	NU
A020E	PIOGLITAZONUM	C2 -P5	DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative
A021E	ACIDUM TIOCTICUM (ALFA-LIPOICUM)	B	DA
A022E	SITAGLIPTINUM	C2 -P5	DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative
A023E	INSULINUM DETEMIR	C2-P5	NU
A024E	INSULINUM GLARGINE	C2-P5	NU
A025E	COMBINAȚII (PIOGLITAZONUM + METFORMIN)	C2-P5	DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative
A028E	EXENATIDUM	C2-P5	DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative
A029E	INSULINUM LISPRO	C2-P5 COD ATC A10AD04	NU
A030Q	AGLUCOSIDASUM ALFA	C2-P6.9	NU
A10BD07	COMBINAȚII (SITAGLIPTINUM + METFORMINUM)	C2-P5	DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative
A10BD08	COMBINAȚII (VILDAGLIPTIN+METFORMIN)	C2-P5	DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative
A10BD10	COMBINAȚII (SAXAGLIPTINUM + METFORMINUM) - concentrația 2,5 mg/1000 mg	C2-P5	DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative
A10BD21	COMBINAȚII (SAXAGLIPTIN+DAPAGLIFLOZINUM)	C2-P5	DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative
A10BH02	VILDAGLIPTINUM	C2-P5	DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative
A10BH03	SAXAGLIPTINUM	C2-P5	DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative
A10BX09	DAPAGLIFLOZINUM	C2-P5	DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative
A10BX10	LIXISENATIDUM	C2-P5	DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative
A16AB10	VELAGLUCERASE ALFA	C1-G29	NU
A16AX07	PLERIXAFOR	C2-P9.1	NU
A16AX07S	SAPROPTERINUM	C2-P6.18	NU
AE01E	PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN DIABETUL ZAHARAT		
B008D	PROTOCOL PENTRU PROFILAXIA ȘI TRATAMENTUL TROMBOEMBOLISMULUI VENOS ÎN AMBULATOR		DA
B009I	CLOPIDOGRELUM	B si C1-G3	DA
B009N	EPOETINUM BETA	C1-G25 si C2 -P10	NU
B010N	EPOETINUM ALFA	C1-G25 si C2 -P10	NU
B011N	DARBEPOETINUM ALFA	C1-G25 si C2 -P10	NU
B013K	MEDICAȚIA ADJUVANTĂ TERAPIEI ANTIVIRALE ÎN HEPATITE CRONICE		*
B014I	SULODEXIDUM	B	DA
B015D	EPTACOG ALFA ACTIVATUM	C2-P6.1	NU
B016I	DIOSMINUM	D	DA (si initiere)
B01AC24	TICAGRELOR	C1-G3	DA
B01AE07	DABIGATRANUM ETEXILATUM	B	NU
B01AF01	RIVAROXABANUM	B	NU
B01AF02	APIXABANUM	B	NU
B02BX04	ROMIPLOSTINUM	C2-P6.17	NU
B02BX05	ELTROMBOPAG	C2 -P6.17	NU
B03XA03	EPOETINUM ZETA	C1-G25 si C2 -P10	NU
B03XA03M	METOXI-POLIETILENGLICOL EPOETIN BETA"	C1-G25 si C2 -P10	NU
B06AC02	ICATIBANTUM	C2-P6.22	Da (si initiere pe baza scrisorii medicale de la Centrul de referinta/ Pilot de AEE)
BD01D	HEMOFILIE	C2-P6.1	NU
C002I	ALPROSTADILUM	A	NU
C003I	IVABRADINUM	B	DA (si initiere)
C004I	ACID OMEGA-3-ESTERI ETILICI	D	DA

COD PROTOCOL	DENUMIRE	sublista/cod boala/cod P	continuare prescriere medic familie
C005I	SARTANI ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ	C1-G1	DA
C008N	IRBESARTANUM	C1-G25	NU
C02KX02	TAFAMIDIS	C2-P6.5.3	NU
C10BA06	COMBINAȚII (ROSUVASTATINUM + EZETIMIBUM)	B	DA (și inițiere)
CE01E	PROTOCOL DE PRESCRIERE A MEDICAMENTELOR HIPOLIPEMIANTE		*
CI01I-B	BOSENTANUM	C2-P6.16	NU
CI01I-HTP	Protocol terapeutic în hipertensiunea arterială pulmonară: SILDENAFILUM, BOSENTANUM, AMBRISENTANUM, MACITENTANUM, RIOCIGUAT	C2-P6.3	NU
Combinatii METO+IVA	COMBINAȚII (METOPROLOLUM + IVABRADINUM)	B	DA
D001L	DERMATOCORTICOIZI		*
D002L	ACITRETINUM	B	NU
G001C	CABERGOLINUM	C1-G22	DA
G002N	ESTRADIOLUM VALERAT + DIENOGEST	B	DA
G003N	FOLLITROPINUM ALFA	B	NU
G004N	GANIRELIXUM	B	NU
G005N	LEVONORGESTRELUM	B	NU
G006N	LUTROPINA ALFA	B	NU
G007N	TIBOLONUM	B	DA
G008N	FOLLITROPINUM BETA	B	NU
G009N	SOLIFENACINUM SUCCINAT	B	DA
G010N	TOLTERODINUM/SOLIFENACINUM	B	*
H003N	CINACALCET HIDROCLORID	C2-P10	NU
H004E	CETRORELIXUM	B	NU
H005E	PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ACROMEGALIE ȘI GIGANTISM		DA
H006C	PROTOCOL TERAPEUTIC PENTRU TUMORILE NEUROENDOCRINE		NU
H006E	PROTOCOL TERAPEUTIC PENTRU DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL COPIILOR CU DEFICIT DE HORMON DE CREȘTERE		NU
H011Q	SOMATROPINUM	C2-P6.7	NU
H01CB05	PASIREOTIDUM	C1-G22	NU
H05AA02	TERIPARATIDUM	C1-G22	NU
J001G	IMUNOGLOBULINĂ NORMALĂ PENTRU ADMINISTRARE INTRAVASCULARĂ	C2- P1A, P6.5.1, P6.15, P9.1, P9.4	*
J002N	RIBAVIRINUM	C1-G4 doar pentru pacienții cu afectare renală consecutivă infecției cu virusuri hepatitice	NU
J003N	PEGINTERFERONUM ALFA 2B	C1-G4 doar pentru pacienții cu afectare renală consecutivă infecției cu virusuri hepatitice	NU
J004N	PEGINTERFERONUM ALFA 2A	C1-G4 doar pentru pacienții cu afectare renală consecutivă infecției cu virusuri hepatitice	NU
J005N	LAMIVUDINUM	C1-G4 doar pentru pacienții cu afectare renală consecutivă infecției cu virusuri hepatitice	NU
J006N	INTERFERONUM ALFA 2B	C1-G4 doar pentru pacienții cu afectare renală consecutivă infecției cu virusuri hepatitice	NU
J007N	INTERFERONUM ALFA 2A	C1-G4 doar pentru pacienții cu afectare renală consecutivă infecției cu virusuri hepatitice	NU
J008N	ENTECAVIRUM	C1-G4 doar pentru pacienții cu afectare renală consecutivă infecției cu virusuri hepatitice	NU
J009N	ADEFOVIRUM DIPIVOXILUM	C1-G4 doar pentru pacienții cu afectare renală consecutivă infecției cu virusuri hepatitice	NU
J010D	CASPOFUNGINUM	C1-G10, C2 - P1 și P9	*
J012B	VORICONAZOLUM	C1-G10, C2 - P1 și P9	*
J05AX12	DOLUTEGRAVIRUM	C2-P1.A	NU
J05AX65-G4	COMBINATII (LEDIPASVIRUM+SOFOSBUVIRUM)	C1-G4	NU
J05AX65-G7	COMBINATII (LEDIPASVIRUM+SOFOSBUVIRUM)	C1-G7	NU
J05AX66	OMBITASVIRUM+PARITAPREVIRUM+RITONAVIRUM +DASABUVIRUM	C1-G4, G7	NU
L001C	ACIDUM CLODRONICUM	C2-P3	DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative
L001G	MITOXANTRONUM	C1-G14	*
L002C	ACIDUM IBANDRONICUM	C2-P3	DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative
L002G	TRATAMENT IMUNOMODULATOR - SCLEROZĂ MULTIPLĂ	C2-P4	NU
L003C	FULVESTRANTUM	C2-P3	NU
L004C	BEVACIZUMABUM	C2-P3	NU
L005C	ACIDUM PAMIDRONICUM	C2-P3	DA
L006C	ACIDUM ZOLEDRONICUM	C2-P3	NU
L008C	IMATINIBUM	C2-P3	DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative
L012C	BORTEZOMIBUM	C2-P3	NU
L014AE	FIBROZA PULMONARĂ IDIOPATICĂ	C2-P6.20	NU

COD PROTOCOL	DENUMIRE	sublista/cod boala/cod P	continuare prescriere medic familie
L014C	RITUXIMABUM	C2-P3	NU
L015D	ANAGRELIDUM	C1-G10	NU
L016C	INTERFERON ALFA 2B	C2-P3	NU
L01BB06	CLOFARABINUM	C2-P3	NU
L01BB07	NELARABINUM	C2-P3	NU
L01BC07	AZACITIDINUM	C2-P3	NU
L01BC08	DECITABINUM	C2-P3	NU
L01CX01	TRABECTEDINUM	C2-P3	NU
L01XC08	PANITUMUMABUM	C2-P3	NU
L01XC10	OFATUMUMAB	C2-P3	NU
L01XC12	BRENTUXIMAB VEDOTIN	C2-P3	NU
L01XC14	TRASTUZUMAB EMTASINE	C2-P3	NU
L01XC15	OBINUTUZUMAB	C2-P 3	NU
L01XC17	NIVOLUMABUM	C2-P3	NU
L01XE02	GEFITINIBUM	C2-P 3	DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative
L01XE06	DASATINIB	C2-P3	DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative
L01XE07	LAPATINIBUM	C2-P3	DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative
L01XE08	NILOTINIBUM	C2-P3	DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative
L01XE10	EVEROLIMUS (VOTUBIA)	C2-P6.19	NU
L01XE10A	EVEROLIMUS (AFINITOR)	C2-P3	NU
L01XE11	PAZOPANIB	C2-P3	DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative
L01XE13	AFATINIBUM	C2-P3	DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative
L01XE14	BOSUTINIBUM	C2-P3	DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative
L01XE15	VEMURAFENIBUM	C2-P3	DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative
L01XE16	CRIZOTINIBUM	C2-P3	DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative
L01XE17	AXITINIBUM	C2-P3	DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative
L01XE18	RUXOLITINIBUM	C2-P3	DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative
L01XE23	DABRAFENIBUM	C2-P3	DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative
L01XE23-25	COMBINATII DCI DABAFENIBUM+DCI TRAMETINIBUM	C2-P3	DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative
L01XE24	PONATINIB	C2-P 3	NU
L01XE27	IBRUTINIBUM	C2-P3	NU
L01XE35	OSIMERTINIB	C2-P3	DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative
L01XX44	AFLIBERCEPTUM	C2-P3	NU
L01XX45	CARFILZOMIBUM	C3- P3	NU
L01XX46	OLAPARIBUM	C2-P3	DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative
L020F	BUPROPIONUM	B	DA
L022B	EPOETINUM ÎN ANEMIA ONCOLOGICĂ		NU
L025C	CYPROTERONUM	C1-G10	NU
L026C	TRASTUZUMABUMUM	C2-P3	NU
L02BB04	ENZALUTAMIDUM	C2-P 3	DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative
L02BX03	ABIRATERONUM	C2-P3	DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative
L031C	ERLOTINIBUM	C2-P3	DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative
L032C	PEGFILGRASTIMUM	C2-P3	NU
L033C	TRASTUZUMABUM	C2-P3	NU
L034K	BOALĂ CRONICĂ INFLAMATORIE INTESTINALĂ	C1-G31.A	*
L037C	CETUXIMABUM	C2-P3	NU
L038C	SORAFENIBUM	C2-P3	DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative

COD PROTOCOL	DENUMIRE	sublista/cod boala/cod P	continuare prescriere medic familie
L039C	LEUPRORELINUM	B si C2-P3	NU pentru sublista B; DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative, pentru C2-P3
L039M	PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN SPONDILITA ANCHILOZANTĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI: ADALIMUMABUM**1, CERTOLIZUMABUM**1Ω, ETANERCEPTUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM**1, INFILIXIMABUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), SECUKINUMABUM**1	C1-G31E	NU
L040C	GOSERELINUM	B si C2-P3	NU pentru sublista B; DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative, pentru C2-P3
L040M	PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ARTROPATIA PSORIAZICĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI: INFILIXIMABUM**** (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), ADALIMUMABUM****, ETANERCEPTUM****, GOLIMUMABUM****	C1-G31C	NU
L041M	PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN SPONDILITA ANCHILOZANTĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI: INFILIXIMABUM**** (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), ETANERCEPTUM****, ADALIMUMABUM****, GOLIMUMABUM****	C1-G31D	NU
L042C	SUNITINIBUM	C2-P3	DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative
L043M	PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN POLIARTRITA REUMATOIDĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI: INFILIXIMABUM**** (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), ETANERCEPTUM****, ADALIMUMABUM****, GOLIMUMABUM****, CERTOLIZUMABUM****, RITUXIMABUM****, TOCILIZUMABUM****, ABATACEPTUM****	C1-G31B	NU
L044L	PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN PSORIAZIS - AGENȚI BIOLOGICI	C1-G31F	DA
L045M	PROTOCOL TERAPEUTIC PENTRU COLAGENOZELE MAJORE (LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC, SCLERODERMIE SISTEMICĂ, DERMATO/POLIMIOZITE, VASCULITE SISTEMICE)		*
L047C	PEMETREXEDUM	C2-P3	NU
L047E	TRIPTORELINUM	B si C2-P3	NU pentru sublista B; DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative, pentru C2-P3
L048C	FLUDARABINUM	C2-P3	DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative, entru formele cu administrare orala
L04AX02	TALIDOMIDUM	C2-P3	DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative
L050C	INTERFERONUM ALFA 2A	C2-P3	NU
LB01B	HEPATITĂ CRONICĂ ȘI CIROZĂ HEPATICĂ CU VIRUS VHB	C1-G4,G7	*
LB02B	HEPATITĂ CRONICĂ ȘI CIROZĂ HEPATICĂ COMPENSATĂ CU VHC	C1-G4,G7	*
M003M	ACIDUM ALENDRONICUM; ACIDUM RISEDRONICUM; ACIDUM ZOLENDRONICUM; COMBINATII (ACIDUM ALENDRONICUM + COLECALCIFEROLUM)"	C2-P7	*
M01AE52	COMBINATII(NAPROXENUM+ESOMEPRAZOLUM)	B	DA (si initiere)
M09AX03	ATALUREN	C2- P6.21	NU
N001F	MEMANTINUM	C1-G16	DA
N0020F	ATOMOXETINUM	C1-G15	DA
N0021F	METHYLFENIDATUM	C3	DA
N0026G	ROTIGOTINUM	C1-G12	DA
N002F	MILNACIPRANUM	B si C1-G15	NU
N003F	OLANZAPINUM	C1-G15	DA, cu exceptia formelor parenterale cu eliberare prelungita
N004F	RISPERIDONUM	C1-G15	DA, cu exceptia formelor parenterale cu eliberare prelungita
N005F	QUETIAPINUM	C1-G15	DA
N006F	AMISULPRIDUM	C1-G15	DA
N007F	ARIPIPRAZOLUM	C1-G15	DA, cu exceptia formelor parenterale cu eliberare prelungita
N008F	CITALOPRAMUM	A si C1-G15	NU
N009F	ESCITALOPRAMUM	B si C1-G15	DA
N010F	TRAZODONUM	B si C1-G15	DA
N011F	TIANEPTINUM	B si C1-G15	DA (si initiere pentru indicatia de tulburare depresiv-anxioasa)
N012F	LAMOTRIGINUM	C1-G11	DA
N013F	VENLAFAXINUM	C1-G15	DA
N014F	DULOXETINUM	B si C1-G15	DA
N015F	FLUPENTIXOLUM	C1-G15	NU
N016F	CLOZAPINUM	C1-G15	NU

COD PROTOCOL	DENUMIRE	sublista/cod boala/cod P	continuare prescriere medic familie
N017F	SERTINDOL	C1-G15	NU
N018F	ZIPRASIDONUM	C1-G15	DA
N019F	ZUCLOPENTHIXOLUM	C1-G15	DA, cu exceptia formelor parenterale cu eliberare prelungita
N020G	DONEPEZILUM	C1-G16	DA
N021G	RIVASTIGMINUM	C1-G16	DA
N022G	GALANTAMINUM	C1-G16	DA
N024G	RILUZOLUM	C2-P6.5.2	NU
N025G	PROTOCOL DE TRATAMENT ÎN DUREREA NEUROPATĂ		*
N026F	HIDROLIZAT DIN CREIER DE PORCINĂ	B	DA
N028F	PALIPERIDONUM	C1-G15	DA, cu exceptia formelor parenterale cu eliberare prelungita
N030C	DURERE CRONICĂ DIN CANCER		*
N032G	PREGABALINUM	B	*
N03AX17	STIRIPENTOLUM	C1-G11	NU
N06BX13	IDEBENONUM	C2-P6.23	NU
NG01G	PROTOCOL PENTRU TERAPIA MEDICAMENTOASĂ CRONICĂ A EPILEPSIEI		*
R001E	ERDOSTEINUM	D	DA (si initiere la copii peste 15 kg)
R03AC13	FORMOTEROLUM	B	DA
R03AC18	INDACATEROLUM	B	DA
R03AL04	COMBINATII(INDACATEROLUM+GLICOPIRONIUM)	B	DA
R03AL05	COMBINAȚII (ACLIDINIUM BROMIDUM + FORMOTEROLUM FUMARAT)	B	DA
R03AL06	COMBINAȚII(TIOTROPIUM+OLADATEROLUM)	B	DA
R03BB06	GLICOPIRONIUM	B	DA
R03DX05	OMALIZUMABUM	A	NU
V001D	DEFEROXAMINUM	C1-G10 si C2-P6.1	NU
V002D	DEFERASIROXUM	C1-G10 si C2-P6.1	NU
V003D	SEVELAMER	C2-P10	NU
V004N	AMINOACIZI, INCLUSIV COMBINAȚII CU POLIPEPTIDE	C1-G25	NU

* protocolul terapeutic nu contine capitolul "medici prescriptori"

DCI: ORLISTATUM

CRITERIILE DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC ȘI ALEGEREA SCHEMEI TERAPEUTICE PENTRU PACIENȚII CU OBEZITATE

Obezitatea este cea mai frecventă tulburare de nutriție ce afectează copiii, adolescenții și adulții, indiferent de sex, rasă sau stare socio-economică. Este o epidemie globală, cu o prevalență în continuă creștere, România ocupând locul 3 printre țările europene. Se estimează că în lume 1,1 miliarde de persoane sunt hiperponderale, din care 312 milioane sunt obeze.

Obezitatea prezintă o problemă de sănătate publică nu numai prin prevalența sa la toate categoriile de vârstă, ci și prin implicațiile socio-economice și mai ales prin comorbiditățile asociate care cresc riscul relativ al mortalității la 1,5 - 2,7: diabetul zaharat, dislipidemia, complicațiile cardiovasculare, cancerul.

Obezitatea este o boală multifactorială, caracterizată printr-un dezechilibru între aportul de energie și consumul de energie ale organismului.

În consecință, reducerea aportului energetic prin modificarea dietei, schimbarea comportamentului alimentar reprezintă alături de creșterea activității fizice mijloace eficiente de reducere a excesului ponderal.

Orlistatul acționează prin inhibarea specifică și de lungă durată a lipazelor gastrointestinale, scăzând astfel absorbția lipidelor cu cea 30%.

Datorită mecanismului de acțiune la nivel local, este singurul agent medicamentos din clasa sa terapeutică care nu are efecte sistemice: nici asupra sistemului nervos central (insomnie, cefalee, amețeli, anxietate, depresie, uscăciunea gurii, pierderi de memorie, atacuri de panică, parestezii) și nici asupra sistemului cardio-vascular (tahicardie, aritmii cardiace, hipertensiune arterială).

Comparativ cu simpla modificare a stilului de viață, Orlistatul determină o scădere ponderală mai mare; în plus, previne mai eficient instalarea diabetului la pacienții obezi și contribuie la asigurarea unui control glicemic mai bun la pacienții diabetici. Orlistatul ameliorează și multiple alte afecțiuni asociate obezității, de tipul hipertensiunii arteriale, hipercolesterolemiei și sindromului metabolic.

Cele mai frecvente reacții adverse la administrarea de orlistat sunt cele gastrointestinale, incidența acestora scăzând pe măsură ce administrarea de orlistat continuă.

I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU ORLISTAT

1. Categoriile de pacienți cu vârste cuprinse între 18 și 26 ani eligibili pentru tratamentul cu orlistat

Pacienții cu vârste cuprinse între 18 și 26 ani care nu realizează venituri vor primi tratament cu orlistat doar dacă:

A. Au un indice de masă corporală (IMC) ≥ 30 Kg/mp cu prezența a cel puțin uneia din următoarele comorbidități: diabet zaharat tip II, dislipidemie, boală coronariană ischemică, HTA controlată terapeutic, steatoză hepatică, steato-hepatită, apnee de somn, artroze, osteoartrite, hipercorticism reactiv, tulburare gonadică; medicația se va administra acestor pacienți doar dacă nu au contraindicații de tratament cu orlistat.

B. Au un IMC ≥ 35 Kg/mp, cu sau fără comorbidități asociate, dacă nu au contraindicațiile tratamentului cu orlistat.

C. S-a dovedit eșecul terapiei standard - nu s-a produs o scădere ponderală de minim 3% și/sau nu s-au îmbunătățit parametrii metabolici după 12 săptămâni de dietă și activitate fizică.

C. Tratamentul trebuie inițiat numai după excluderea disfuncțiilor endocrinologice: tiroidiene, suprarenale sau hipotalamice tumorale.

D. Nu se vor exclude de la tratament pacienții care iau medicație specifică pentru comorbiditățile asociate.

E. Se vor exclude de la terapia cu orlistat pacienții cu afectare renală, hepatică sau colestatică (de altă etiologie decât cea steatozică), gastrointestinală (sindroame de malabsorbție) sau pulmonară (cu excepția astmului bronșic sau a apneei de somn).

F. Nu se va administra Orlistat pacientelor însărcinate sau care alăptează.

2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu orlistat (evaluări nu mai vechi de 8 săptămâni):

A. Caracteristici antropometrice și date clinice generale:

a. Vârstă

b. Dovada includerii într-un program de învățământ și dovada nerealizării de venituri

b. Măsurare talie, greutate corporală, circumferință abdominală, circumferința șoldului și raportul talie/șold.

B. Sinteza istoricului bolii cu precizarea:

- etapelor și ritmului de creștere în greutate;

- rezultatelor eventualei terapii urmate (terapie standard comportamentală - dietă și activitate fizică sau terapie medicamentoasă);

- antecedentelor fiziologice și patologice;

- apariției și evoluției comorbidităților asociate.

3. Evaluări complementare (nu mai vechi de 8 săptămâni) obligatoriu prezente în dosarul pacientului pentru inițierea tratamentului cu orlistat:

- Biochimie generală: glicemie, test de toleranță la glucoză oral sau hemoglobina glicozilată la pacienții cu diabet zaharat, colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, trigliceride, TGO, TGP, markeri de hepatită virală la pacienții cu valori crescute ale transaminazelor, uree, creatinină;

- EKG, consult cardiologie;

- Dozări hormonale: TSH, free T4, catecolamine plasmatice sau metaboliții lor la pacienții cu HTA controlată terapeutic, cortizol plasmatic, LH, FSH, PRL la femeile cu dereglările ciclului menstrual, testosteron plasmatic și prolactină la bărbați;

- Ecografie utero-ovariană la femeile cu dereglări ale ciclului menstrual.

II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROGRAMUL DE TRATAMENT CU ORLISTAT AL PACIENȚILOR OBEZI

Pacienții eligibili vor fi prioritizați în funcție de vârstă, IMC, topografia țesutului adipos și prezența complicațiilor specifice obezității (metabolice, cardio-vasculare, respiratorii, endocrine, osteo-articulare) documentate:

1. IMC \geq 30 Kg/mp cu **mai mult de o** comorbiditate asociată;
2. IMC \geq 35 Kg/mp cu **o** comorbiditate asociată;
3. IMC \geq 40 Kg/mp cu sau fără comorbidități asociate;
4. Topografia abdominală a țesutului adipos (raport talie/șold > 1 la bărbat și 0,8 la femeie), topografie asociată cu un risc crescut de complicații metabolice și cardio-vasculare;
5. Probleme psihologice privind stima de sine și integrarea socială (consult psihologic de specialitate).

III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI CU OBEZITATE AFLAT ÎN TRATAMENT CU ORLISTAT

Terapia cu Orlistat se administrează pacienților care îndeplinesc criteriile de includere în Programul terapeutic cu Orlistat (Xenical) expuse la punctul 1.1. de către medicul specialist endocrinolog sau diabetolog.

Medicul curant este obligat să informeze pacientul și aparținătorii asupra eficacității, reacțiilor adverse și vizitelor necesare pentru monitorizarea tratamentului.

Terapia cu orlistat se va asocia obligatoriu cu terapia standard - dietă, modificarea comportamentului alimentar și creșterea activității fizice.

Terapia cu orlistat presupune administrarea a câte unei capsule de 120 mg de 3 ori/zi, la mesele principale; dacă o masă este omisă sau dacă masa nu conține lipide, doza de orlistat poate fi omisă.

În timpul tratamentului cu orlistat se pot asocia suplimente nutritive care să conțină vitamine liposolubile - îndeosebi vitamina D, dar și vitaminele A, K, E.

Pacientele cu viață sexuală activă vor utiliza în timpul tratamentului cu Orlistat metode contraceptive și vor anunța medicul curant imediat după eventuala pozitivare a unui test de sarcină.

IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE ÎN MONITORIZAREA PACIENȚILOR DIN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU ORLISTAT (XENICAL)

Reevaluările pentru monitorizarea pacienților din programul terapeutic cu orlistat vor fi efectuate de un **medic specialist endocrinolog sau diabetolog**, numit mai jos **medic evaluator**.

1. Perioadele de timp la care se face evaluarea (monitorizarea sub tratament):

A. La intervale de 3 luni sau mai des în cazul apariției reacțiilor adverse. Evaluările vor cuprinde caracteristicile antropometrice (greutate corporală, circumferință talie, circumferință șolduri, raport talie/șold), glicemia bazală, testul oral de toleranță la glucoză sau hemoglobina glicozilată la pacienții diabetici, colesterolul total, HDL-colesterolul, LDL-colesterolul, trigliceridele serice, TGO, TGP, EKG, consultul cardiologie. Dozările hormonale și ecografia utero-ovariană vor fi repetate numai dacă evaluarea inițială pentru includerea în Programul terapeutic au fost modificate.

2. Criterii de eficacitate terapeutică:

Criterii de control terapeutic optim:

- Scădere ponderală cu minim 5% după 3 luni de tratament și cu minim 10% după 6 luni de tratament.

- Ameliorarea parametrilor metabolici: diabet zaharat, dislipidemie
- Controlul optim al complicațiilor cardio-respiratorii sau ortopedice

3. Criterii de ineficiență terapeutică (necesită reevaluarea complianței la tratamentul medicamentos și la modificarea stilului de viață)

- Lipsa scăderii ponderale sau scădere ponderală insuficientă (a se vedea punctul IV.2)
- Evoluția complicațiilor

V. CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) DIN PROTOCOLUL DE TRATAMENT CU ORLISTAT A PACIENȚILOR CU OBEZITATE

1. Pacienții care au contraindicație la tratamentul cu orlistat:

- afectare renală;
- afectare hepatică sau colestatică (de altă etiologie decât cea steatozică);
- afectare gastrointestinală (sindroame de malabsorbție);
- afectare pulmonară (cu excepția astmului bronșic sau a apneei de somn).
- pacientele însărcinate sau care alăptează.

2. Pacienți care nu întrunesc nici unul din criteriile de eficiență terapeutică de la punctul IV.2

3. Apariția reacțiilor adverse sau contraindicațiilor la tratamentul cu orlistat documentate

4. Apariția sarcinii în cursul tratamentului

5. Complianță scăzută la tratament și monitorizare

6. Încheierea a 12 luni de tratament.

CRITERIILE DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC ȘI ALEGEREA SCHEMEI TERAPEUTICE PENTRU PACIENȚII CU OBEZITATE TRATAȚI CU ORLISTATUM, CU VÂRSTA CUPRINSĂ ÎNTRE 12 ȘI 18 ANI

Orlistatul este singurul medicament anti-obezitate care s-a dovedit eficient și sigur la grupa de vârstă cuprinsă între 12 și 16 ani.

Comparativ cu simpla modificare a stilului de viață, Orlistatul determină o scădere ponderală mai mare; în plus, previne mai eficient instalarea diabetului la pacienții obezi și contribuie la asigurarea unui control glicemic mai bun la pacienții diabetici. Orlistatul ameliorează și multiple alte afecțiuni asociate obezității, de tipul hipertensiunii arteriale, hipercolesterolemiei și sindromului metabolic.

Cele mai frecvente reacții adverse la administrarea de orlistat sunt cele gastrointestinale, incidența acestora scăzând pe măsură ce administrarea de orlistat continuă.

I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU ORLISTAT

1. Categori de pacienți - copii eligibili pentru tratamentul cu orlistat

Copiii cu **vârste mai mari de 12 ani** vor primi tratament cu orlistat doar dacă:

A. Au un indice de masă corporală (IMC) ≥ 5 unități peste percentila 95 sau un IMC ≥ 3 unități peste percentila 95 dar cu comorbidități semnificative persistente în pofida terapiei

standard (dietă și activitate fizică): diabet zaharat sau intoleranță la glucoza, dislipidemie, hipertensiune arterială, steatoză, apnee de somn, complicații ortopedice.

B. S-a dovedit eșecul terapiei standard - nu s-a produs o scădere ponderală de minim 3% sau nu s-au îmbunătățit parametrii metabolici după 12 săptămâni de dietă și activitate fizică.

C. Tratamentul trebuie inițiat numai după excluderea disfuncțiilor endocrinologice: tiroidiene, suprarenale sau hipotalamice tumorale.

D. Nu se vor exclude de la tratament pacienții care iau medicație specifică pentru comorbiditățile asociate.

E. Nu se va asocia terapia cu orlistat la altă medicație utilizată pentru controlul obezității.

F. Se vor exclude de la terapia cu orlistat pacienții cu afectare renală, hepatică sau colestatică (de altă etiologie decât cea steatozică), gastrointestinală (sindroame de malabsorbție) sau pulmonară (cu excepția astmului bronșic sau a apneei de somn).

G. Nu se va administra Orlistat adolescentelor însărcinate sau care alăptează.

H. Tratamentul trebuie început la indicația și sub supravegherea unor medici specialiști cu experiență în prescrierea orlistatului la această grupă de vârstă.

2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu orlistat (evaluări nu mai vechi de 1 lună):

A. Caracteristici antropometrice și date clinice generale:

a. Vârstă

b. Măsurare talie, greutate corporală, circumferință abdominală

c. Calcularea indicelui de masă corporală (IMC) și înscrierea acestuia pe nomogramele de creștere

d. Măsurarea tensiunii arteriale și compararea acesteia cu valorile normale pentru fiecare categorie de vârstă.

B. Sinteza istoricului bolii cu precizarea eventualei terapii urmate (terapie standard comportamentală - dietă și activitate fizică sau terapie medicamentoasă), a complicațiilor (susținute prin documente anexate), a contraindicațiilor terapeutice (susținute prin documente anexate).

3. Evaluări complementare (nu mai vechi de 3 luni) obligatoriu prezente în dosarul pacientului pentru inițierea tratamentului cu orlistat:

- Biochimie generală: glicemie, test de toleranță la glucoză oral sau insulinemie a jeun, profil lipidic, transaminaze, uree, creatinină

- Explorarea unei eventuale disfuncții endocrine (atunci când aceasta este sugerată de contextul clinic): tiroidiene, suprarenale sau hipotalamice

II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROGRAMUL DE TRATAMENT CU ORLISTAT

Pacienții eligibili vor fi prioritizați în funcție de:

A. Caracteristicile antropometrice enumerate la punctul I.2.A.;

B. Prezența comorbidităților sau a complicațiilor:

1. diabet zaharat sau toleranță inadecvată la glucoză sau rezistență la insulină (apreciate prin glicemia a jeun, testul de toleranță la glucoză oral sau dozarea insulinemiei a jeun - insulinemia bazală mai mare de 15 mIU/mL);

2. coexistența dislipidemiei (profil lipidic: colesterolul total > 200 mg/dl, LDL-colesterolul > 129 mg/dl, trigliceride serice > 200 mg/dl);
 3. steatoza hepatică (citoliză hepatică cu markeri de hepatită infecțioasă negativi);
 4. prezența hipertensiunii arteriale (comparativ cu valorile normale pe grupe de vârstă);
 5. existența apneei de somn;
 6. probleme ortopedice;
 7. probleme psihologice privind stima de sine și integrarea socială.
- C. Dorința pacienților de a urma tratamentul medicamentos (documentată în scris de el însuși și de aparținători),
- D. Eșecul dovedit al dietei izolate asupra scăderii ponderale - nu s-a produs o scădere ponderală de minim 5% după 12 săptămâni de dietă și activitate fizică (punctul II.1.B).

III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI - COPIL CU OBEZITATE AFLAT ÎN TRATAMENT CU ORLISTAT

Terapia cu Orlistat se administrează pacienților care îndeplinesc criteriile de includere în Programul terapeutic cu Orlistat (Xenical).

Tratamentul trebuie început la indicația și sub supravegherea unor medici specialiști cu experiență în prescrierea orlistatului la această grupă de vârstă (diabetologi, nutriționiști, pediatri, endocrinologi).

Medicul curant este obligat să informeze pacientul și aparținătorii asupra eficacității, reacțiilor adverse și vizitelor necesare pentru monitorizarea tratamentului.

Terapia cu orlistat se va asocia obligatoriu cu terapia standard - dietă și activitate fizică.

Terapia cu orlistat presupune administrarea a câte unei capsule de 120 mg de 3 ori/zi, la mesele principale; dacă o masă este omisă sau dacă masa nu conține lipide, doza de orlistat trebuie omisă.

În timpul tratamentului cu orlistat se vor asocia suplimente nutritive care să conțină vitamine liposolubile - îndeosebi vitamina D, dar și vitaminele A, K, E.

Pacientele adolescente cu viață sexuală activă vor utiliza în timpul tratamentului cu Orlistat metode contraceptive și vor anunța medicul curant imediat după eventuala pozitivizare a unui test de sarcină.

IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENȚILOR ÎN TRATAMENT CU ORLISTAT (XENICAL)

Reevaluările pentru monitorizarea pacienților în tratament cu orlistat vor fi efectuate de un **medic specialist endocrinolog, diabetolog - nutriționist sau pediatru**, numiți mai jos **medic evaluator**.

1. Perioadele de timp la care se face evaluarea (monitorizarea sub tratament):

A. La intervale de 3 luni sau mai des în cazul apariției reacțiilor adverse

2. Criterii de eficacitate terapeutică:

Criterii de control terapeutic optim:

- Scădere ponderală cu minim 5% după 3 luni de tratament și cu minim 10% după 6 luni de tratament.
- Revenirea la normal a parametrilor metabolici
- Controlul optim al complicațiilor cardio-respiratorii sau ortopedice

3. Criterii de ineficiență terapeutică (necesită reevaluarea complianței la tratamentul medicamentos și la modificarea stilului de viață)

- Lipsa scăderii ponderale sau scădere ponderală insuficientă (a se vedea punctul IV.2)
- Evoluția complicațiilor

V. CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) DIN PROGRAMUL DE TRATAMENT CU ORLISTAT A PACIENȚILOR - COPII CU OBEZITATE

- Pacienți care nu întrunesc nici unul din criteriile de eficiență terapeutică de la punctul IV.2
- Apariția reacțiilor adverse sau contraindicațiilor la tratamentul cu orlistat documentate
- Apariția sarcinii la adolescente
- Complianță scăzută la tratament și monitorizare
- În mod uzual tratamentul nu trebuie continuat mai mult de 12 luni.

DCI: PALONOSETRONUM

I. Definiția afecțiunii: EMESIS indus de chimioterapie: simptome acute de greață și vărsătură asociate chimioterapiei înalt și moderat emetogene

II. Stadializarea afecțiunii:

EMESIS-UL

- Anticipator (înainte de instituirea chimioterapiei)
- Acut (apărut în primele 24 h postchimioterapie)
- Cu debut tardiv (apărut între 24 h și 120 h postchimioterapie)

III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

- vârstă: peste 18 ani
- tratamentul poate fi administrat oricărui pacient care se află în regim terapeutic cu antineoplazice/chimioterapice înalt și moderat emetogene

IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

- doza: administrare unică - o doză de palonosetron este de 0,25 mg, intravenos, în bolus, cu 30 de minute înainte de începerea chimioterapiei

- nu este necesară ajustarea sau scăderea dozelor
- studiile clinice au demonstrat siguranța utilizării până la 9 cicluri de chimioterapie

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

parametrii clinici:

- răspuns complet (fără emeză și fără medicație de urgență)
- control complet (răspuns complet și nu mai mult de greață ușoară)
- fără greață (conform Scala Likert)

- parametrii paraclinici: În timpul tratamentului cu palonosetron (Aloxi), nu s-au înregistrat modificări ale testelor de laborator, semnelor vitale și EKG.

- periodicitate: respectă periodicitatea chimioterapiei instituite

VI. Criterii de excludere din tratament:

- Reacții adverse severe
- Comorbidități - nu este cazul
- Non-responder: nu există criterii de excludere/renunțare la medicație antiemetică la pacienții care prezintă emeză refractară la tratament și necesită medicație de urgență
- Non-compliant - nu se aplică

VII. Reluare tratament (condiții) - NA

VIII. Prescriptori: Medici din specialitățile oncologie medicală și oncologie hematologică

DCI: ONDASETRONUM, GRANISETRONUM

GREAȚA

Definiție: senzația neplăcută a nevoii de a vomita, adesea însoțită de simptome autonome, ex: paloare, transpirație rece, salivăție, tahicardie, diaree.

VOMA

Definiție: expulzarea forțată a conținutului gastric prin gură.

1. Evaluați greața/vărsăturile - care sunt cele mai probabile cauze?
2. Tratați potențialele cauze reversibile/factori ce pot agrava greața ex. constipație severă, durere severă, infecție, tuse, hipercalcemie, anxietatea, candidoza, medicamente (AINS, AIS, Morfina) etc.
3. Prescrieți cel mai potrivit antiemetic - de prima linie pentru fiecare situație în parte.
4. Prescrieți medicație regulat și "la nevoie".
5. Dacă greața persistă/vărsăturile sunt frecvente - prescrieți SC (pe fluturaș/seringă automată) sau PR.
6. Nu schimbați calea de administrare până când greața nu dispare.
7. Evaluați regulat răspunsul la antiemetic.
8. Optimizați doza de antiemetic. Dacă aveți un beneficiu mic/nu aveți beneficiu după 24 - 48 h, reevaluați posibilele cauze ale senzației de greață.

Ați găsit cauza reală?

|
v

Dacă NU - schimbați pe un antiemetic alternativ.

|
v

Dacă DA - schimbați pe un antiemetic de linia a II-a.

NOTĂ:

1/3 dintre pacienți au nevoie de mai mult de un antiemetic (etiologie multifactorială).

CAUZA	Medicament I alegere	Medicament a II-a alegere
Medicamentos indusă (opioide, antibiotice, anticonvulsivante, digitalice, teofiline, estrogeni etc.)	Haloperidol 1.5 mg - 3 mg seara/bd. sau 2.5 - 5 mg/24 h SA Metoclopramid 10 - 20 mg tds.po/sc	Levomepromazina 6,25 - 25 mg po/sc seara
Chimioterapie	Ondasetron 8 mg bd/tds./po Granisetron 1 - 2 mg po.sc/zi Haloperidol 1.5 - 3 mg bd.	Metoclopramid 10 - 20 mg. tds po/sc sau 30 - 60 mg/24 h SA.
Radioterapie	Ondasetron 8 mg bd/tds./po sau Dexametazona 16 mg/zi po/sc od/bd	Haloperidol 1.5 - 3 mg bd.
Hipertensiune intracraniană	Dexametazona 16 mg/zi po/sc od/bd Ciclizina 50 mg tds sc	Levomepromazina 6,25 - 25 mg po/sc seara
Dereglări metabolice (hipercalcemie, uremie)	Haloperidol 1.5 mg - 3 mg seara/bd. sau 2.5 - 5 mg/24 h SA	Levomepromazina 6,25 - 25 mg po/sc seara

Staza gastrică Ileus dinamic (ocluzie funcțională)	Metoclopramid 10 - 20 mg tds.po/sc	Domperidone 10 - 20 mg qds po/sl (Motilium- tb 10 mg)
Ocluzie gastrointestinală	Ciclizina 100 - 150 mg/zi sc. - utilă în ocluzii înalte SAU Haloperidol 3 - 5 mg/zi sc. - util în ocluzii joase; +/- Dexametazona 8 mg/zi sc.	Levomepromazin 6,25 - 25 mg/24 h SA +/- Dexametazona 8 mg/zi sc
Frică/Anxietate (Greața anticipatorie)	Lorazepam 0,5 - 2 mg bd/tds po/sl	Haloperidol 1.5 mg - 3 mg seara/bd Levomepromazina 6,25 - 25 mg po/sc seara
Greața la mișcare	Ciclizina 100 - 150 mg/zi sc.po	Emetostop = Meclozinum tb 30 mg - 1 tb înainte cu 1 h la nevoie se repetă după 24 h

DCI: PARICALCITOLUM

1. Indicații

Paricalcitolum este recomandat în:

1. BCR stadiile 3 - 5 (eRFG < 60 mL/min) fără tratament prin dializă, pentru tratamentul hiperparatiroidismului secundar: cu iPTH crescut peste de două ori față de limita superioară a valorilor normale ale laboratorului, după corectarea calcemiei, fosfatemiei și/sau a carenței/deficienței de vitamină D [25(OH)D serică > 30 ng/mL, în cazul în care determinarea vitaminei D se poate realiza].

2. BCR stadiul 5 tratat prin dializă, pentru tratamentul hiperparatiroidismului sever cu: iPTH seric persistent peste 500 pg/mL (peste 7 x limita superioară a valorii normale a laboratorului)* care persistă sub tratament cu derivați activi neselectivi ai vitaminei D și optimizarea terapiei de reducere a fosfatemiei (dietă, chelatori intestinali ai calciului, adecvarea dializei).

* Acest criteriu nu se aplică bolnavilor ajunși în stadiul 5, care erau deja tratați cu paricalcitolum din stadiile anterioare.

3. Alegerea medicamentului pentru inițierea tratamentului hiperparatiroidismului secundar este influențată de calcemie, fosfatemie și alte aspecte ale tulburărilor metabolismului mineral și osos:

- la majoritatea pacienților care au indicație de tratament cu activatori ai receptorilor vitaminei D pentru hiperparatiroidismul secundar, derivații neselectivi (alfacalcidolum, calcitriolum) sunt prima opțiune, din cauza costului mai redus;

- tratamentul poate fi inițiat cu derivați selectivi (paricalcitolum) în cazurile cu tendință la hipercalcemie și hiperfosfatemie, cu calcificări vasculare extinse sau cu proteinurie nefrotică.

2. Tratament

Obiectivul tratamentului

Controlul hiperparatiroidismului sever (vezi mai sus), calcemiei și fosfatemiei (vezi mai sus).

Doze

Doza de inițiere:

1. BCR stadiile 3 - 5 (eRFG < 60 mL/min) fără tratament prin dializă:
 - a. iPTH > 500 pg/mL: 2 µg/zi sau 4 µg x 3/săptămână;
 - b. iPTH ≤ 500 pg/mL: 1 µg/zi sau 2 µg x 3/săptămână.
2. BCR stadiul 5 hemodializă, pe cale intravenoasă (bolus, la ședința de hemodializă):
 - a. raportat la greutatea corporală: 0,04 - 0,1 µg/kg x 3/săptămână, sau
 - b. raportat la severitatea hiperparatiroidismului: iPTH/80 sau iPTH/120 (doza în µg) x 3 pe săptămână. Doza iPTH/120 este preferabilă, mai ales la bolnavii cu valori mult crescute ale parathormonului (> 500 pg/mL sau > 8 x limita superioară a valorii normale a laboratorului), pentru a reduce riscul apariției hipercalcemiei și hiperfosfatemiei;
3. BCR stadiul 5 dializă peritoneală, pe cale orală:
 - a. raportat la greutatea corporală: 0,04 - 0,1 µg/kg x 3/săptămână, sau
 - b. raportat la severitatea hiperparatiroidismului: iPTH/105 (doza în µg) x 3/săptămână.

Ajustarea dozei:

1. BCR stadiile 3 - 5 (eRFG < 60 mL/min) fără tratament prin dializă, la 2 - 4 săptămâni interval în faza de inițiere a terapiei și, apoi, trimestrial în funcție de iPTH seric:
 - a. dacă scade cu 30 - 60% din valoarea precedentă inițierii terapiei - se menține aceeași doză;
 - b. dacă scade cu < 30% - se crește doza cu 1 µg/zi sau cu 2 µg x 3/săptămână;
 - c. dacă scade cu > 60% - se reduce doza cu 1 µg/zi sau cu 2 µg x 3/săptămână;La bolnavii care erau pe doza minimă, este indicată creșterea frecvenței între administrări (aceeași doză la două zile interval), astfel încât doza săptămânală să fie cu 50% mai mică;
- d. dacă scade sub sub limita inferioară a valorilor normale pentru testul de laborator utilizat - se întrerupe temporar administrarea paricalcitolului și se repetă dozarea iPTH peste 4 săptămâni. Paricalcitolul poate fi reluat în doză redusă cu 30% dacă iPTH crește din nou, persistent. La bolnavii care erau pe doza minimă, este indicată creșterea frecvenței între administrări (aceeași doză la două zile interval).

2. BCR stadiul 5 dializă, în funcție de nivelul iPTH seric:

a. dacă scade cu 30 - 60% din valoarea precedentă inițierii terapiei - se menține aceeași doză;

b. dacă scade cu < 30% - se crește doza cu 0,04 μg/kg la fiecare administrare până se obține reducerea iPTH cu 30%, fără a induce hipercalcemie sau hiperfosfatemie. Doza maximă indicată este 16 μg x 3/săptămână;

c. dacă scade cu > 60% - se reduce doza cu 0,04 μg/kg la fiecare administrare;

d. dacă scade sub 3 x limita superioară a valorilor normale pentru testul de laborator utilizat (< 200 pg/mL) - se întrerupe administrarea paricalcitolum. Dozarea iPTH trebuie repetată după 4 săptămâni, iar în cazul creșterii peste 7 x limita superioară a valorilor normale pentru testul de laborator utilizat, terapia cu paricalcitolum va fi reluată în doză redusă cu 50%.

Întreruperea administrării

Este recomandată:

1. în BCR stadiile 3 - 5 (eRFG < 60 mL/min) fără tratament prin dializă:

a. iPTH seric scade sub limita inferioară a valorilor normale pentru testul de laborator utilizat;

b. calcemia totală sau calciul ionic seric cresc peste valorile normale ale laboratorului;

c. fosfatemia crește persistent peste valorile normale ale laboratorului;

d. este atins obiectivul terapeutic definit drept menținerea constantă a iPTH seric între limitele de referință normale ale testului de laborator utilizat (vezi mai sus).

2. în BCR stadiul 5 dializă când:

a. iPTH seric sub 3 x limita superioară a valorilor normale pentru testul de laborator utilizat (< 200 pg/mL);

b. calcemia totală sau calciul ionic seric cresc peste valorile normale ale laboratorului;

c. fosfatemia crește persistent peste valorile normale ale laboratorului (> 5,5 mg/dL);

d. apar dovezi de boală osoasă dinamică sau intoxicație cu aluminiu;

e. absența răspunsului terapeutic definită prin:

i. persistența iPTH peste 10 x limita superioară a valorii normale a laboratorului după ajustarea corectă a dozelor de paricalcitolum și utilizarea adecvată a celorlalte mijloace terapeutice recomandate;

ii. apariția complicațiilor clinice ale hiperparatiroidismului secundar sever sau autonom (calcifilaxie, fracturi în os patologic, ruptura tendonului mușchiului cvadriiceps, calcificări metastatice).

În toate cazurile de întrerupere a administrării din cauza apariției hipercalcemiei, hiperfosfatemiei sau scăderii excesive a iPTH seric este recomandată monitorizare (repetarea determinărilor după 4 săptămâni).

Dacă valorile calcemiei/fosfatemiei se normalizează și iPTH crește din nou peste 7 x limita superioară a valorilor normale pentru testul de laborator utilizat, terapia cu paricalcitolum poate fi reluată în doză redusă cu 50%.

Monitorizare

1. în BCR stadiile 3 - 5 (eRFG < 60 mL/min) fără tratament prin dializă:

a. calcemie (calcemia totală sau calciu ionic seric măsurat direct cu electrod specific) - bilunar în prima lună, lunar în primele 3 luni ale terapiei de întreținere și, apoi, trimestrial;

b. fosfatemie - bilunar în prima lună, lunar până la 3 luni și, apoi, trimestrial;

c. iPTH seric - la 1 lună după inițierea terapiei și, apoi, trimestrial;

3. în BCR stadiul 5 dializă:

a. calcemie (calcemia totală sau calciu ionic seric măsurat direct cu electrod specific) - bilunar în prima lună, lunar în primele 3 luni ale terapiei de întreținere și, apoi, trimestrial;

b. fosfatemie - bilunar în prima lună, lunar până la 3 luni și, apoi, trimestrial;

c. iPTH seric - la 1 lună după inițierea terapiei și, apoi, trimestrial;

e. aluminemie - în cazul apariției semnelor de boală osoasă adinamică și la pacienții tratați prelungit cu săruri de aluminiu drept chelatori intestinali de fosfați semestrial.

3. Prescriptori

Medici din specialitatea **nefrologie**.

DCI: CALCITRIOLUM

Indicații

Calcitriolum este indicat în:

1. BCR stadiile 3 - 5 pre-dializă (eRFG < 60 mL/min) pentru tratamentul hiperparatiroidismului secundar, ca terapie de linia a doua, la bolnavi la care iPTH persistă peste limita țintă recomandată pentru stadiul Bolii cronice de rinichi [> 70 pg/mL, BCR 3; > 110 pg/mL, BCR 4; > 190 pg/mL, BCR 5] după corectarea deficitului nutrițional de vitamină D cu colecalciferol [25(OH)D serică > 30 ng/mL; 1,25(OH)2D serică < 22 pg/mL], care au fosfatemie (\leq 4,6 mg/dL) și calcemie normale (\leq 10,5 mg/dL), spontan sau după intervenție terapeutică.

2. BCR stadiul 5 dializă, ca terapie de linia întâi a hiperparatiroidismului secundar, la bolnavii cu iPTH seric > 300 pg/mL (peste 5 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) la două determinări consecutive, care au fosfatemie (\leq 5,5 mg/dL) și calcemie normale (\leq 10,2 mg/dL), spontan sau după intervenție terapeutică și nu au semne de intoxicație cu aluminiu (aluminemie < 20 μ g/L sau între 20 - 60 μ g/L, dacă testul la desferioxamină este negativ).

Tratament

Ținta tratamentului

Controlul hiperparatiroidismului secundar (vezi mai sus) și a valorilor calciului și fosfaților serici (vezi mai sus).

Doze

Doza de inițiere:

1. în BCR stadiile 3 - 5 pre-dializă (eRFG < 60 mL/min): calcitriol 0,125 - 0,25 μ g/zi pe cale orală;

2. în BCR stadiul 5 dializă - doza este divizată fie în 7 prize zilnice, fie în 3 prize la ședințele de hemodializă, în funcție de nivelul iPTH:

- a. 1,5 - 4,5 μ g/săptămână pentru iPTH 300 - 600 pg/mL;
- b. 3 - 12 μ g/săptămână pentru iPTH 600 - 1000 pg/mL;
- c. 9 - 21 μ g/săptămână per os pentru iPTH > 1000 pg/mL.

Ajustarea dozei,

1. în BCR stadiile 3 - 5 pre-dializă este recomandată la 1 - 3 luni interval în funcție de iPTH seric: se face la 1 - 3 luni, în funcție de iPTH seric:

a. dacă iPTH scade cu 30 - 60% din valoarea precedentă inițierii terapiei - se menține aceeași doză;

b. dacă iPTH scade cu $< 30\%$ - se crește doza cu 25 - 30%;
c. dacă iPTH scade cu $> 60\%$ - se reduce doza cu 25 - 30%;
d. dacă iPTH scade sub 40 - 70 pg/mL (sub 0,5 - 1 ori limita superioară a valorii normale a laboratorului) - se întrerupe administrarea. Dozarea iPTH trebuie repetată după 4 săptămâni, iar în cazul creșterii peste limita superioară recomandată pentru stadiul BCR, terapia cu calcitriol va fi reluată în doză redusă cu 50%.

2. 2. în BCR stadiul 5 dializă este recomandată la 2 - 4 săptămâni interval în funcție de iPTH seric:

a. dacă iPTH scade cu 30 - 60% - se menține aceeași doză;
b. dacă iPTH scade cu $< 30\%$ - se crește doza cu 0,5 - 1 $\mu\text{g}/\text{ședința}$ de hemodializă, fără a depăși doza de 4 μg la o administrare;
c. dacă iPTH scade cu $> 60\%$ - se reduce doza cu 0,5 - 1 $\mu\text{g}/\text{ședința}$ de hemodializă;
d. dacă iPTH scade sub 300 pg/mL (sub 4,5 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) - se întrerupe administrarea. Dozarea iPTH trebuie repetată după 4 săptămâni, iar în cazul creșterii > 300 pg/mL, terapia cu calcitriol va fi reluată în doză redusă cu 50%.

Întreruperea administrării

Este recomandată:

1. în BCR stadiile 3 - 5 pre-dializă când:
a. Calcemia totală corectată este peste $> 10,5$ mg/dL (cu reluare după corectare cu doză redusă la 50%, dacă iPTH este peste valorile țintă);
b. Fosfatemia este peste 4,6 mg/dL (cu reluare după corectare cu doză redusă la 50%, dacă iPTH este peste valorile țintă);
c. iPTH scade sub 40 - 70 pg/mL (sub 0,5 - 1 ori limita superioară a valorii normale a laboratorului). Dozarea iPTH trebuie repetată după 4 săptămâni, iar în cazul creșterii peste limita superioară recomandată pentru stadiul BCR, terapia cu calcitriol va fi reluată în doză redusă cu 50%;
d. este atins obiectivul terapeutic definit drept menținerea constantă a iPTH seric între limitele recomandate pentru stadiul Bolii cronice de rinichi (vezi mai sus).
2. în BCR stadiul 5 dializă când:
a. calcemia totală corectată este peste 10,2 mg/dL (cu reluare după corectare, cu doză redusă cu 50%, dacă iPTH se menține peste 300 pg/mL);
b. fosfatemia este peste 5,5 mg/dL (cu reluare după corectare, cu doză redusă cu 50%, dacă iPTH se menține peste 300 pg/mL);
c. iPTH seric scade sub 300 pg/mL (sub 4,5 x limita superioară a valorii normale a laboratorului). Dozarea iPTH trebuie repetată după 4 săptămâni, iar în cazul creșterii > 300 pg/mL, terapia cu calcitriol va fi reluată în doză redusă cu 50%;
d. aluminemia crește este peste 60 $\mu\text{g}/\text{L}$;

e. nu este obținut răspunsul terapeutic, situație definită drept persistența iPTH peste 500 - 800 pg/mL (peste 8 - 12 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) după ajustarea corectă a dozelor de VDRA și utilizarea adecvată a celorlalte mijloace terapeutice recomandate (dietă, adecvarea dializei, chelatori intestinali de fosfați) sau apariția complicațiilor clinice ale hiperparatiroidismului secundar (calcifilaxie, fracturi în os patologic, ruptura tendonului mușchiului cvadriiceps, calcificări metastatice).

Monitorizare

1. în BCR stadiile 3 - 5 pre-dializă:

- a. Calcemie (calcemia totală corectată sau calciu ionic seric măsurat direct cu electrod specific) - bilunar în prima lună, lunar până la 3 luni și, apoi, trimestrial;
- b. Fosfatemie - bilunar în prima lună, lunar până la 3 luni și, apoi, trimestrial;
- c. iPTH seric - la 1 lună după inițierea terapiei și, apoi, trimestrial;

2. în BCR stadiul 5 dializă:

- a. calcemie (calciu ionic seric măsurat direct cu electrod specific sau calcemia corectată) - săptămânal în faza de inițiere a terapiei și de ajustare a dozelor; bilunar în primele 3 luni ale terapiei de întreținere și, apoi, lunar;
- b. fosfatemie - săptămânal în faza de inițiere a terapiei și de ajustare a dozelor; bilunar în primele 3 luni ale terapiei de întreținere și, apoi, lunar;
- c. iPTH - lunar în faza de inițiere a terapiei și de ajustare a dozelor până la obținerea nivelului optim al iPTH cu fosfatemie și calcemie normale. Pe parcursul terapiei de întreținere, dacă doza de VDRA și concentrația iPTH sunt stabile timp de 2 luni, monitorizarea iPTH poate fi efectuată trimestrial;
- d. aluminemie - semestrial.

Prescriptori

Prescrierea și monitorizarea tratamentului cu calcitriolum va fi efectuată de către medicii **nefrologi**.

”DCI IMIGLUCERASUM

Boala Gaucher este o boală monogenică autosomal recesivă, cauzată de deficitul unei enzime (β -glucocerebrozidaza), deficit datorat unor mutații la nivelul genei acesteia; enzima este necesară pentru metabolizarea glucocerebrozidelor, substanțe de natură lipidică care se acumulează în celulele macrofage din organism, înlocuind celulele sănătoase din ficat, splină și oase.

Manifestările bolii pot fi: anemie, trombocitopenie, splenomegalie, hepatomegalie, afectare osoasă (crize osoase, fracturi patologice) și retard de creștere, dacă debutul clinic survine în copilărie.

Boala Gaucher are 3 forme:

1. tip 1;
2. tip 2 (forma acută neuronopată);
3. tip 3 (forma cronică neuronopată).

Pacienții cu boala Gaucher au o scădere semnificativă a calității vieții, abilitățile sociale și fizice putând fi grav afectate. La pacienții cu tipul 2 sau tipul 3 de boală, la tabloul clinic menționat se adaugă semne și simptome care indică suferința neurologică cu debut la sugar și evoluție infaustă (tipul 2) sau sugar-adult (tipul 3).

Diagnosticul specific se stabilește pe baza următoarelor criterii:

- valoare scăzută a β glucocerebrozidazei $<15-20\%$ din valoarea marilor (diagnostic enzimatic)
- prezența unor mutații specifice bolii, în stare de homozigot sau heterozigot compus la nivelul genei β glucocerebrozidazei (localizată 1q21)-**diagnostic molecular**.

Tratamentul specific de substituție enzimatică (TSE), în țara noastră, se efectuează cu **imiglucerasum**. În absența tratamentului specific de substituție enzimatică, boala prezintă consecințe patologice ireversibile.

A. CRITERII DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA ÎN TRATAMENT

Sunt eligibili pentru includerea în tratament de substituție enzimatică numai pacienții cu diagnostic cert (specific) de boală Gaucher.

Criteriile de includere în tratament sunt următoarele:

I. Criterii de includere în tratament pentru pacienții sub 18 ani - prezența a cel puțin una dintre următoarele criterii:

1. Retard de creștere
2. Organomegalie simptomatică sau disconfort mecanic
3. Citopenie severă:
 - a. Hb $< 10\text{g/dl}$ (datorată bolii Gaucher)
 - b. Trombocite $< 60.000/\text{mmc}$ sau
 - c. Neutropenie $< 500/\text{mmc}$ sau leucopenie simptomatică cu infecție

4. Boală osoasă simptomatică
5. Prezența formei neuronopate cronice (tipul 3) sau existența în fratrie a unui pacient cu această formă de boală

II. Criterii de includere în tratament pentru adulți - prezența a cel puțin unuia dintre următoarele criterii:

1. Creștere viscerală masivă care conduce la disconfort mecanic sau infarcte
2. Citopenie severă:
 - a. Hb < 9g/dl (datorată bolii Gaucher și nu unor alte cauze)
 - b. Trombocite < 60.000/mm³ sau
 - c. Neutropenie < 500/mm³ sau leucopenie simptomatică cu infecție
3. Boală osoasă activă definită prin episoade osoase recurente: fracturi patologice, crize osoase, necroză avasculară.

B. STABILIREA SCHEMEI TERAPEUTICE A PACIENȚILOR CU BOALĂ GAUCHER

Tratamentul se face cu medicamentul **Imiglucerasum** care se administrează în perfuzie intravenoasă la fiecare două săptămâni, de obicei în doză de 30-60 U/kgcorp, în funcție de severitate, pentru tipul 1 de boală Gaucher și 60-80 U/kgcorp pentru tipul 3 de boală Gaucher.

Tratamentul de substituție enzimatică este necesar toată viața.

C. MONITORIZAREA PACIENȚILOR CU BOALĂ GAUCHER

În monitorizarea bolii Gaucher se vor avea în vedere următoarele **obiective***:

1. Anemia*:
 - hemoglobina trebuie să crească după 1-2 ani de TSE la:
 - ≥ 11 g/dl (la femei și copii);
 - ≥ 12 g/dl (la bărbați)
2. Trombocitopenia*:
 - fără sindrom hemoragipar spontan;
 - trombocitele trebuie să crească după 1 an de TSE:
 - de cel puțin 1,5 ori (la pacienții nesplenectomizați);
 - la valori normale (la pacienții splenectomizați)
3. Hepatomegalia*
 - obținerea unui volum hepatic = 1-1,5 xN ¹⁾
 - reducerea volumului hepatic cu: 20-30% (după 1-2 ani de TSE)
30-40% (după 3-5 ani de TSE)
4. Splenomegalia*
 - obținerea unui volum splenic ≤ 2-8xN ²⁾
 - reducerea volumului splenic cu: 30-50% (după primul an de TSE)
50-60% (după 2-5 ani de TSE)
5. Dureri osoase*
 - absente după 1-2 ani de tratament

6. Crize osoase*

- absente

7. Ameliorare neta a calitatii vietii

8. La copil/adolescent: - normalizarea ritmului de crestere

- pubertate normala

Recomandari pentru evaluarea pacientilor cu boala Gaucher tip1:

- la stabilirea diagnosticului.....tabel I

- in cursul monitorizarii.....tabel II

Recomandari suplimentare minime pentru monitorizarea pacientilor cu boala Gaucher tip 3.....tabel III

D. CRITERII DE EXCLUDERE A PACIENȚILOR DIN TRATAMENT:

1. Lipsă de complianță la tratament;
2. Eventuale efecte adverse ale terapiei (foarte rare/exceptionale): prurit și/sau urticarie (raportate la 2,5% dintre pacienti), dispnee, tahicardie, dureri precordiale, angioedem (exceptional);

NOTĂ: Monitorizarea copiilor și adulților cu boală Gaucher se face semestrial in centrele județene nominalizate de către CNAS/MS si cel putin o data pe an in Centrul Regional de Genetică Medicala din Cluj.

* International Collaborative Gaucher Group (ICGG): Gaucher Registry Annual Report 26.06.2014

¹⁾multiplu vs normal (raportare la valoarea normala; valoarea normala = [Gr. pacientului (gr)x2,5]/100

²⁾multiplu vs normal (raportare la valoarea normala; valoarea normala = [Gr. pacientului (gr)x0,2]/100

Recomandări pentru monitorizarea pacienților cu Boala Gaucher Tip I

Tabelul I

Evaluare la stabilirea diagnosticului

Ex. Bioumorale	Evaluarea organomegaliei**	Evaluarea bolii osoase	Ex. Cardio-Pulmonare	Calitatea Vieții
<ul style="list-style-type: none"> - Hemoleucograma: Hemoglobina Nr. Trombocite Leucocite - Markeri Biochimici* Chitotriozidaza (sau: lyso GL-1; CCL18; etc¹) ACE Fosfataza acida tartrat rezistentă - Analiza mutatiilor - Teste hepatice AST/ALT bilirubina (directă si indirectă) gamma GT colinesteraza timp de protrombină proteine totale albumina - Evaluari metabolice: Colesterol (T, HDL, LDL) Glicemie; HbA1C Calciu; Fosfor; Fosfataza alcalină; Sideremia; feritina - Teste optionale: imunoglobuline cantitativ capacitate totala de legare a Fe Vit B12 	<ul style="list-style-type: none"> 1. Volumul splinei (IRM/CT volumetric) 2. Volumul hepatic (IRM /CT volumetric) 	<ul style="list-style-type: none"> 1. IRM*** (sectiuni coronale; T1 si T2) a intregului femur (bilateral) 2. Rgr. - femur (AP-bilateral) - coloana vertebrala (LL) - pumn si mană pentru varsta osoasă (pentru pacienti cu varsta de sau sub 14 ani) 3. DEXA (de coloana lombara si de col femural bilateral) 	<ul style="list-style-type: none"> 1. ECG 2. Rgr. toracic 3. Ecocardiografie (Gradientul la nivel de tricuspida-PSDV-) pentru pacienti cu varsta mai mare de 18 ani. 	SF-36 Health Survey (Raportarea pacientului - nivel de sanatate la nivel functional si stare de bine)

¹ markeri sensibili ai activitatii bolii

* unul dintre cele trei teste

** organomegalia se va exprima atat in cmc cat si in multiplu fata de **valoarea normala** corespunzatoare pacientului: pentru **ficat** = [Gr. pacientului (gr)x2,5]/100; pentru **splina** = [Gr. pacientului (gr)x0,2]/100

*** IRM osos va preciza prezenta si localizarea urmatoarelor modificari: infiltrare medulara; infarcte osoase; necroza avasculara; leziuni litice.

Tabelul II

Evaluare in cursul monitorizarii

	Pacienti fara terapie de substitutie enzimatică		Pacienti cu terapie de substitutie enzimatică	
	La fiecare 12 luni	La fiecare 12-24 luni	La fiecare 6 luni	La fiecare 12-24 luni
Hemoleucograma				
Hb	X		X	X
Nr. trombocite	X		X	X
Markeri biochimici* Chitotriozidaza(sau: lyso GL-1; CCL18; etc¹) ACE Fosfataza acida tartrat rezistenta	X		X	X
Evaluarea organomegaliei*				
Volumul Splenic (IRM/CT volumetric)		X		X
Volumul Hepatic (IRM /CT volumetric)		X		X
Evaluarea bolii osoase				
1. IRM **(sectiuni coronale; T1 si T2) a intregului femur (bilateral)		X		X
2. Rgr.: - femur (AP-bilateral) - coloana vertebrala (LL) - pumn si mana (pentru pacienti cu	X	X X		X X X

varsta egala sau sub 14 ani)				
3. DEXA (de coloana lombara si de col femural)		X		X
5.Ecocardiografie inclusiv masurarea PSDV				X
Teste bio-umorale***	X		X	
Calitatea vietii				
SF-36 Health Survey (sanatate la nivel functional si stare de bine)	X			X

¹ markeri sensibili ai activitatii bolii

* organomegalia se va exprima atat in cmc cat si in multiplu fata de **valoarea normala** corespunzatoare pacientului: pentru **ficat** = $[\text{Gr. pacientului (gr)} \times 2,5] / 100$; pentru **splina** = $[\text{Gr. pacientului (gr)} \times 0,2] / 100$

** IRM osos va preciza prezenta si localizarea urmatoarelor modificari: infiltrare medulara; infarcte osoase; necroza avasculara; leziuni litice.

*** A se vedea in tabelul I

**Recomandări suplimentare minime pentru monitorizarea pacienților
cu Boală Gaucher tip III**

Tabelul III

	Toti pacienti	Pacienti FARA terapie enzimatica		Pacienti CU terapie enzimatica	
	La debut	La fiecare 6 luni	La fiecare 12 luni	La fiecare 6 luni	La fiecare 12 luni
Antecedente personale neurologice					
Debutul simptomelor	X				
Retardul cresterii *					
Debutul retardului de crestere	X	X		X	
Varsta osoasa	X	X		X	
Examenul Nervilor Cranieni					
Miscari oculare rapide (sacade orizontale)					
Nistagmus	X	X		X	
Strabism convergent	X	X		X	

Urmărirea lentă a unui obiect	X	X		X	
Vorbirea					
Disartrie	X	X		X	
Alimentatie					
Tulb de masticatie	X	X		X	
Tulb. de deglutitie	X	X		X	
Stridor	X	X		X	
Postura capului					
Retroflexie	X	X		X	
Evaluare motorie					
Mioclonii	X	X		X	
motricitate fina					
Prehensiune Index-Mediu (varsta sub 2 ani)	X	X		X	
Atingeri rapide fine	X	X		X	
Motricitate					
Slabiciune musculara	X	X		X	
Spasticitate	X	X		X	
Tremor in repaos si la intindere	X	X		X	
Manif. extrapiramidale	X	X		X	
Ataxie	X	X		X	
Reflexe	X	X		X	
Convulsii					
Tip, Frecventa, Medicatie	X	X		X	
Teste Neurologice					
EEG	X		X		X
Audiograma	X		X		X
Potentiale auditive evocate	X		X		X

* la pacientii cu varsta < 18 ani.”

DCI: COMPLEX DE HIDROXID FER (III) SUCROZĂ

Indicații

Tratamentul deficitului absolut (ferritină serică < 100 ng/mL) sau funcțional de fier (ferritină serică > 100 ng/mL și saturarea transferinei < 20%) din anemia (hemoglobină sub 11 g/dL) la pacienți cu Boala cronică de rinichi (eRFG < 30 mL/min), tratați sau nu cu agenți stimulatori ai eritropoezei (ASE), dacă au fost excluse alte cauze ale anemiei.

Tratament

Ținta tratamentului

Ținta tratamentului este menținerea hemoglobinei pacientului între 11 și 12 g/dL, a indicelui de saturare a transferinei între 20 - 50% și a ferritinei serice între 200 - 500 ng/mL.

Doze, cale de administrare

1. Bolnavi cu BCR stadiile 4 și 5 nedializați, dializați peritoneal sau transplantați, cu deficit relativ sau absolut de fier, dacă tratamentul pe cale orală (200 mg fier elemental/zi) nu realizează corectarea deficitului funcțional sau relativ de fier (ferritinemie mai mică de 200 ng/mL), se inițiază administrarea intravenoasă, cu complex de hidroxid de fier (III) sucroză, în doză de 100 mg/2 săptămâni, timp de 10 săptămâni (1000 mg în total).

2. Bolnavi cu BCR stadiul 5 hemodializați, cu deficit relativ sau absolut de fier:

a. Doza inițială este de 100 - 200 mg de complex de hidroxid de fier (III) sucroză pe săptămână, timp de 5 - 10 săptămâni (1000 mg în total) administrat lent pe cale intravenoasă în ultimele 2 ore ale sesiunii HD.

b. Doza de întreținere este în funcție de valorile hemoglobinei și ale ferritinei serice, respectiv ale indicelui de saturare a transferinei:

i. Dacă hemoglobina crește ≥ 11 g/dL sau cu 0,5 - 1 g/lună, iar deficitul relativ sau absolut de fier persistă, se continuă cu doza de 100 mg/săptămână;

ii. Dacă hemoglobina crește ≥ 11 g/dL sau cu 0,5 - 1 g/lună, iar deficitul relativ sau absolut de fier dispare, se continuă cu doza de 100 mg la 2 săptămâni;

iii. Dacă hemoglobina se menține sub 10 g/dL, iar deficitul relativ sau absolut de fier dispare, se continuă cu doza de 100 mg la 2 săptămâni și se începe administrarea de agenți stimulatori ai eritropoezei.

iv. Dacă ferritina serică crește peste 500 micrograme/L și indice de saturare a transferinei peste 50%, tratamentul intravenos cu fier trebuie întrerupt pentru un interval de până la 3 luni, atât timp cât nu există semne ale deficitului funcțional de

fier (indice de saturare a transferinei mai mic 20%). La sfârșitul acestui interval, trebuie reevaluați parametrii metabolismului fierului.

v. Dacă feritinemia a scăzut sub 500 micrograme/L și indicele de saturare a transferinei sub 50%, administrarea intravenoasă a fierului poate fi reluată, dar cu doze reduse la 1/4 - 1/2 din doza inițială.

Monitorizare

1. Hemoglobina trebuie monitorizată la două săptămâni până la atingerea dozei de întreținere și apoi lunar, pe toată durata tratamentului.

2. Indicele de saturare a transferinei și feritina serică trebuie monitorizate lunar până la stabilirea dozei de întreținere și apoi la trei luni, pe toată durata tratamentului cu complex de hidroxid de fier (III) sucroză.

Prescriptori

Medici **nefrologi**, conform protocolului. *Bolnavilor dializați nu li se pot prescrie și elibera rețete prin farmacii cu circuit deschis pentru complex de hidroxid de fier (III) sucroză, deoarece tratamentul anemiei este inclus în serviciul de dializă.*

DCI: COMBINAȚII (SITAGLIPTINUM + METFORMINUM)

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Combinația (sitagliptina+metformin) este indicată la pacienții adulți, diagnosticați cu diabet zaharat tip 2 ca adjuvant la dietă și exercițiul fizic, în vederea ameliorării controlului glicemic:

- la pacienți controlați inadecvat cu doza maximă tolerată de metformin în monoterapie sau la cei care au fost deja tratați cu asocierea dintre sitagliptin și metformin.
- La pacienții controlați inadecvat cu doza maximă tolerată de metformin și o sulfoniluree -terapie triplă
- La pacienții controlați inadecvat cu doza maximă tolerată de metformin și un agonist PPAR γ -terapie triplă
- La pacienții la care doza stabilă de insulină și metformin în monoterapie nu realizează un control glicemic adecvat – terapie triplă

II. Doze și mod de administrare

Doza tratamentului antihiperglicemic cu Combinația (sitagliptină+metformin) trebuie individualizată în funcție de regimul actual al pacientului, eficacitate și tolerabilitate, fără a se depăși doza zilnică maximă recomandată de 100 mg sitagliptin.

III. Monitorizarea tratamentului:

- de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competență/atestat în diabet, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici;
- clinic: toleranță individuală, semne/simptome de reacție alergică
- paraclinic: parametri de echilibru metabolic (glicemie bazală și postprandială în funcție de fiecare caz în parte), HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, parametrii funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

IV. Contraindicații

Combinația (sitagliptina+metformin) este contraindicat la pacienți cu hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți, cetoacidoză diabetică, precomă diabetică, insuficiență renală moderată și severă, condiții acute cu potențial de alterare a funcției renale, boală acută sau cronică, care ar putea determina hipoxie tisulară, insuficiență hepatică, intoxicație alcoolică acută, alcoolism, alăptare.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale. Combinația (sitagliptină+metformin) nu trebuie utilizată la pacienți cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

Pancreatită. După punerea pe piață au fost raportate spontan reacții adverse de pancreatită acută. Pacienții trebuie informați despre simptomul caracteristic al pancreatitei acute: durere abdominală severă, persistentă.

Insuficiență renală. Metforminul și sitagliptinul sunt cunoscute a fi excretate prin rinichi în mod substanțial. Acidoza lactică asociată cu metformin se intensifică cu gradul de afectare al funcției renale, de aceea, concentrațiile serice de creatinină trebuie determinate cu regularitate: cel puțin o dată pe an la pacienții cu funcție renală normală, cel puțin de două până la patru ori pe an la pacienții cu valori ale creatininei serice la sau peste limita superioară a valorilor normale și la pacienții vârstnici.

VI. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu saxagliptină va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist sau medicul cu competență/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

VII. Prescriptori: Inițierea se face de către medicii diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet iar continuarea se poate face și de către medicii desemnati conform prevederilor legale in vigoare, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

DCI COMBINAȚII (VILDAGLIPTIN+METFORMIN)

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Tratamentul diabetului zaharat de tip 2 la pacienții adulți (cu vârsta ≥ 18 ani) care:

1. nu pot obține un control glicemic suficient la doza maximă tolerată de metformina administrată oral în monoterapie sau care sunt tratați deja cu o asocieră de vildagliptin și metformina sub o formă de comprimate separate
2. în combinație cu o sulfonilură (și anume terapie în combinație triplă) ca terapie adjuvantă la regimul alimentar și exercitiile fizice la pacienții controlați necorespunzător cu metformina și o sulfonilură.
3. în terapie în combinație triplă cu insulina ca terapie adjuvantă la regimul alimentar și exercitiile fizice pentru a îmbunătăți controlul glicemic la pacienții la care utilizarea insulinei în doza stabilă asociată cu metformina administrată în monoterapie nu asigură un control glicemic adecvat.

II. Doze și mod de administrare

Adulți cu funcție renală normală (RFG ≥ 90 ml/min)

Pentru tratamentul hiperglicemiei doza combinației (Vildagliptin+Metformin) trebuie individualizată luând în considerare schema de tratament a pacientului, eficacitatea și tolerabilitatea, fără a depăși doza zilnică maximă recomandată de 100 mg vildagliptin. Tratamentul poate fi inițiat fie cu un comprimat de 50 mg/850 mg, fie 50 mg/1000 mg de două ori pe zi, un comprimat administrat dimineața și celălalt seara.

- Pentru pacienții controlați necorespunzător sub tratament cu doza maximă tolerată de metformină în monoterapie:

Doza inițială de combinație (Vildagliptin+Metformin) trebuie să asigure vildagliptin 50 mg de două ori pe zi (100 mg doză zilnică totală) plus doza de metformină deja administrată.

- Pentru pacienții care trec de la administrarea concomitentă de vildagliptin și metformin sub formă de comprimate separate:

Administrarea combinației (Vildagliptin+Metformin) trebuie inițiată cu doza de vildagliptin și metformină deja administrată.

- Pentru pacienții controlați necorespunzător cu combinația dintre metformină și o sulfoniluree:

Dozele de combinație (Vildagliptin+Metformin) trebuie să asigure vildagliptin 50 mg de două ori pe zi (100 mg doză zilnică totală) și o doză de metformină similară dozei deja administrate. Atunci când combinația (Vildagliptin+Metformin) se utilizează în asociere cu o sulfoniluree, poate fi avută în vedere o doză mai mică de sulfoniluree pentru a reduce riscul apariției hipoglicemiei.

- Pentru pacienții controlați necorespunzător cu combinația dintre insulină și doză maximă tolerată de metformină:

Doza de combinație (Vildagliptin+Metformin) trebuie să asigure 50 mg de două ori pe zi (100 mg doză zilnică totală) plus doza de metformină similară dozei deja administrate.

Grupurile speciale de pacienți

Vârstnici (≥ 65 ani)

Deoarece metformina se excretă pe cale renală, iar pacienții în vârstă au tendința de a avea funcția renală diminuată, pacienților în vârstă care utilizează combinația (Vildagliptin+Metformin) trebuie să li se monitorizeze periodic funcția renală.

Insuficiență renală

RFG trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului cu medicamente care conțin metformină și cel puțin anual după aceea. La pacienții cu risc crescut de evoluție ulterioară a insuficienței renale și la vârstnici, funcția renală trebuie evaluată mai frecvent, de exemplu o dată la 3-6 luni.

Este de preferat ca doza zilnică maximă de metformină să fie împărțită în 2-3 doze pe zi. Înainte de a lua în considerare inițierea tratamentului cu metformină la pacienții cu RFG < 60 ml/min, trebuie evaluați factorii care pot crește riscul de acidoză lactică.

Dacă nu este disponibilă o concentrație adecvată din combinația (Vildagliptin+Metformin), în locul combinației în doză fixă trebuie utilizate monocomponentele individuale.

GFR ml/min	Metformină	Vildagliptină
60-89	Doza maximă zilnică este de 3000 mg Poate fi avută în vedere reducerea dozei în asociere cu diminuarea funcției renale.	Fără ajustarea dozei. Doza maximă de 100 mg/zi
45-59	Doza maximă zilnică este de 2000 mg Doza inițială este de cel mult jumătate din doza maximă.	Doza zilnică maximă este de 50 mg.
30-44	Doza maximă zilnică este de 1000 mg. Doza inițială este de cel mult jumătate din doza maximă.	
<30	Metformina este contraindicată	

Insuficiență hepatică

Combinatia (Vildagliptin+Metformin) nu trebuie utilizata la pacienți cu insuficiență hepatică, inclusiv la pacienții cu valori pre-tratament ale alanin aminotransferazei (ALT) sau aspartat aminotransferazei (AST) > 3x limita superioară a valorii normale (LSVN)

Copii și adolescenți

Combinatia (Vildagliptin+Metformin) nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți (< 18 ani). Siguranța și eficacitatea combinației (Vildagliptin+Metformin) la copii și adolescenți (< 18 ani) nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

III. Monitorizarea tratamentului

- de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competență/atestat în diabet, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza parametrilor clinici și paraclinici;
- clinic: toleranță individuală, semne/simptome de reacție alergică;

- paraclinic: parametrii de echilibru metabolic (glicemie bazală și postprandială în funcție de fiecare caz în parte), HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, parametrii funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

IV. Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți
- Orice tip de acidoză metabolică acută (de exemplu acidoză lactică, cetoacidoză diabetică)
- Precomă diabetică
- Insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/min)
- Condiții acute cu potențial de alterare a funcției renale, cum sunt:
 - deshidratare,
 - infecție severă,
 - șoc,
 - administrare intravasculară de substanțe de contrast iodate
- Boală acută sau cronică care poate provoca hipoxie tisulară, cum este:
 - insuficiența cardiacă sau respiratorie,
 - infarctul miocardic recent,
 - șocul.
- Insuficiență hepatică
- Intoxicație alcoolică acută, alcoolism
- Sarcină, Alăptare.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generalități

Combinația vildagliptină+metformina nu este un substitut al insulinei la pacienții dependenți de insulină și nu trebuie utilizat la pacienții cu diabet zaharat de tip 1.

Acidoză lactică

Acidoza lactică, o complicație metabolică foarte rară, dar gravă, survine cel mai adesea în caz de deteriorare acută a funcției renale, de boală cardiorespiratorie sau sepsis. Acumularea de metformină survine la deteriorarea acută a funcției renale și crește riscul de acidoză lactică.

Administrarea medicamentelor care pot afecta în mod acut funcția renală (de exemplu antihipertensivele, diureticele și AINS) trebuie inițiată cu prudență la pacienții tratați cu metformină. Alți factori de risc pentru acidoză lactică sunt consumul de alcool etilic în exces, insuficiența hepatică, diabetul zaharat insuficient controlat, cetoza, repausul alimentar prelungit și orice afecțiuni asociate cu hipoxie, precum și utilizarea concomitentă de medicamente care pot cauza acidoză lactică.

Pacienții și/sau aparținătorii sau rudele acestora trebuie informați în privința riscului de acidoză lactică.

Administrarea de substanțe de contrast iodate

Administrarea intravasculară de substanțe de contrast iodate poate duce la nefropatie indusă de substanța de contrast, ceea ce determină acumularea de metformină și creșterea riscului de acidoză lactică. Administrarea metforminei trebuie întreruptă înainte de procedura de imagistică sau la momentul acesteia și nu trebuie reluată decât la cel puțin 48 ore după procedură, cu condiția ca funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă.

Funcția renală

RFG trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului și periodic după aceea. Metformina este contraindicată la pacienții cu RFG < 30 ml/min și administrarea acesteia trebuie întreruptă temporar în prezența afecțiunilor care influențează funcția renală.

Insuficiență hepatică

Pacienții cu insuficiență hepatică, inclusiv cei cu valori pre-tratament ale ALT sau AST > 3x LSVN nu trebuie tratați cu combinația vildagliptină+metformină.

Monitorizarea enzimelor hepatice

Testele funcției hepatice (TFH) trebuie efectuate înainte de inițierea tratamentului cu combinația vildagliptină+metformină pentru a cunoaște valorile inițiale ale pacienților. În timpul tratamentului cu combinația vildagliptină+metformină funcția hepatică trebuie monitorizată la intervale de trei luni în primul an și periodic după aceea. Pacienții la care

apar valori crescute ale transaminazelor trebuie monitorizați printr-o a doua evaluare a funcției hepatice pentru a confirma rezultatul și trebuie urmăriți ulterior prin frecvente TFH până la revenirea la normal a valorii(lor) crescute. În cazul în care persistă o creștere a valorilor AST sau ALT de 3x LSVN sau mai mare sau la pacienții care dezvoltă semne sugestive de disfuncție hepatică , se întrerupe tratamentul.

Boli cutanate

Se recomandă monitorizarea bolilor cutanate, cum sunt pustulele sau ulcerația.

Pancreatită acută

Administrarea vildagliptin a fost asociată cu riscul apariției pancreatitei acute. Pacienții trebuie informați cu privire la simptomul caracteristic al pancreatitei acute.

Intervenții chirurgicale

Administrarea metforminei trebuie întreruptă la momentul intervenției chirurgicale, sub anestezie generală, spinală sau epidurală. Tratamentul poate fi reluat după cel puțin 48 ore de la intervenția chirurgicală sau la reînceperea hrănirii pe cale orală și cu condiția ca funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă.

VI. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu combinația vildagliptină+metformină va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competență/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

VII. Schemele terapeutice instituite vor fi menținute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic și conduc la obținerea și menținerea echilibrului metabolic în țintele propuse. La rezultate similare (în termenii țăintelor terapeutice și ai calității vieții pacientului) vor fi menținute schemele terapeutice cu un raport cost-eficiență cât mai bun.

VIII. Prescriptori. Inițierea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competență/atestat în diabet iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați (medicină internă, medicină de familie) în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală

DCI: COMBINAȚII (SAXAGLIPTINUM + METFORMIN) (concentrația 2,5 mg/1000 mg)

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Combinația (saxagliptina+metformin) este indicată la pacienții adulți cu vârsta de 18 ani și peste, diagnosticați cu diabet zaharat tip 2 în vederea ameliorării controlului glicemic la cei inadecvat controlați cu doza maximă tolerată de metformin în monoterapie sau la cei care sunt deja tratați cu combinația de saxagliptin și metformin sub formă de comprimate separate.

II. Doze și mod de administrare

Doza din combinația (saxagliptină+metformin) trebuie să asigure doza de saxagliptină 2,5 mg de două ori pe zi (o doză zilnică totală de 5 mg).

III. Monitorizarea tratamentului

- de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competență/atestat în diabet, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici
- clinic: toleranță individuală, semne/simptome de reacție alergică
- paraclinic: parametri de echilibru metabolic (glicemie bazală și postprandială în funcție de fiecare caz în parte), HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, parametrii funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți, antecedente de reacție de hipersensibilitate gravă, inclusiv reacție anafilactică, șoc anafilactic și angioedem la administrarea oricărui inhibitor de DDP-4, cetoacidoză diabetică, pre-comă diabetică, insuficiență renală moderată și severă (clearance la creatinină < 60 ml/min), condiții medicale acute cu potențial de afectare a funcției renale (deshidratare, infecție severă, șoc), suferință acută sau cronică ce poate determina hipoxie tisulară, insuficiență hepatică, intoxicație acută cu alcool etilic, alcoolism, alăptare.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale: Combinația (saxagliptină+metformin) nu trebuie utilizat la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

Pancreatită : După punerea pe piață a saxagliptinului s-au raportat spontan cazuri de reacții adverse de tipul pancreatitei acute. Pacienții trebuie informați cu privire la simptomul caracteristic al pancreatitei acute: durere abdominală persistentă, severă.

Insuficiență renală : Deoarece metforminul este excretat renal, concentrațiile serice de creatinină trebuie determinate în mod regulat: cel puțin o dată pe an la pacienții cu funcție renală normală și de cel puțin două până la patru ori pe an la pacienții ce au concentrații plasmatice ale creatininei la sau peste limita superioară a normalului și la pacienții vârstnici.

Este recomandată ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă.

Saxagliptinul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă și nu este recomandată utilizarea la pacienții cu boală renală în stadiul terminal.

VI. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu saxagliptină va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist sau medicul cu competență/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

VII. Prescriptori: Inițierea se face de către medicii diabetologi, alți medici specialiști cu competență în diabet în baza protocolului terapeutic iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

DCI: COMBINAȚII (SAXAGLIPTINUM + DAPAGLIFLOZINUM (concentrația 5 mg/10 mg)

I. Criterii de includere în tratamentul specific

Combinația saxagliptin și dapagliflozin într-un singur comprimat este indicat la pacienții adulți cu vârsta de 18 ani și peste, cu diabet zaharat de tip 2:

- pentru îmbunătățirea controlului glicemic atunci când metformin și/sau sulfoniluree (SU) și unul din monocomponentele combinației (saxagliptin sau dapagliflozin) nu asigură un control adecvat al glicemiei,
- atunci când sunt deja tratați cu combinația liberă de dapagliflozin și saxagliptin.

II. Doze și mod de administrare

Doza recomandată este un comprimat cu 5 mg saxagliptin/10 mg dapagliflozin o dată pe zi. Atunci când este utilizat în asociere cu un secretagog al insulinei, cum este o sulfoniluree, se poate lua în considerare utilizarea unei doze mai mici de secretagog al insulinei pentru a reduce riscul hipoglicemiei.

III. Monitorizarea tratamentului

- de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competență/atestat în diabet, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici.
- clinic: toleranță individuală, semne/simptome de reacție alergică
- paraclinic: parametri de echilibru metabolic (glicemie bazală și postprandială în funcție de fiecare caz în parte), HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, parametri funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

IV. Contraindicații

Combinația saxagliptin și dapagliflozin într-un singur comprimat este contraindicată la pacienții cu hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți sau antecedente de reacție de hipersensibilitate gravă, inclusiv reacție anafilactică, șoc anafilactic și angioedem la administrarea oricărui inhibitor al dipeptidil peptidazei 4 (DPP4) sau inhibitor al co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2)

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale.

Combinația saxagliptin și dapagliflozin nu trebuie utilizat la pacienți cu diabet zaharat de tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.

Pancreatită acută:

Utilizarea inhibitorilor DPP4 a fost asociată cu un risc de dezvoltare a pancreatitei acute. Pacienții trebuie informați cu privire la simptomele caracteristice pancreatitei acute;

Monitorizarea funcției renale

Eficacitatea dapagliflozin este dependentă de funcția renală. Se recomandă monitorizarea funcției renale, după cum urmează:

- Înainte de inițierea acestui medicament și apoi cel puțin o dată pe an
- Înainte de inițierea tratamentului concomitent cu medicamente care pot reduce funcția renală și ulterior periodic.
- În cazul pacienților cu funcție renală redusă aproape de insuficiență renală moderată, cel puțin de 2-4 ori pe an. Tratamentul cu această combinație- saxagliptin și dapagliflozin, trebuie întrerupt dacă funcția renală scade sub CrCl < 60 ml/min sau RFG < 60 ml/min/1,73 m².

Utilizarea la pacienți cu risc de depleție volemică, hipotensiune arterială și/sau dezechilibre electrolitice

Din cauza mecanismului de acțiune al dapagliflozin, combinația- saxagliptin și dapagliflozin, crește diureza, efect asociat cu o reducere modestă a tensiunii arteriale

Nu se recomandă utilizarea acestui medicament la pacienți cu risc de depleție volemică (de exemplu, în tratament cu diuretice de ansă) sau care prezintă depleție volemică, de exemplu, din cauza unei afecțiuni acute (cum sunt afecțiuni acute gastrointestinale cu greață, vărsături sau diaree).

Utilizarea la pacienți cu insuficiență hepatică

Combinația- saxagliptin și dapagliflozin poate fi utilizat la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Pacienții cu insuficiență hepatică moderată trebuie evaluați înainte de inițierea tratamentului și în timpul tratamentului. Acest medicament nu este recomandat pentru utilizare la pacienți cu insuficiență hepatică severă

Cetoacidoza diabetică

Cazuri rare de cetoacidoză diabetică (CAD), inclusiv cazuri amenințătoare de viață, au fost raportate în studiile clinice și după punerea pe piață la pacienții aflați în timpul tratamentului cu inhibitori SGLT2, inclusiv dapagliflozin. Pacienții trebuie evaluați imediat pentru cetoacidoză dacă prezintă simptome, indiferent de concentrația glucozei în sânge.

VI. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu combinația saxagliptin și dapagliflozin va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist sau medicul cu competență/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

VII. Prescriptori: Inițierea se face de către medicii diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet în baza protocolului terapeutic iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.”

DCI VILDAGLIPTINUM

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

VILDAGLIPTINUM este indicată la pacienții adulți cu vârsta de 18 ani și peste, diagnosticați cu diabet zaharat tip 2 în vederea ameliorării controlului glicemic.

1. Ca dubla terapie în asociere cu metformin, atunci când monoterapia cu metformin, pentru pacienții cu control glicemic insuficient în pofida administrării dozei maxime tolerate de metformina în monoterapie,
2. Ca dubla terapie în asociere cu o sulfoniluree, pentru pacienții cu control glicemic insuficient în pofida administrării dozei maxime tolerate de sulfoniluree, și pentru care tratamentul cu metformina este nerecomandabil din cauza contraindicațiilor sau intoleranței,
3. Ca tripla terapie în asociere cu o sulfoniluree și metformina-când exercitiile fizice împreună cu tratamentul dual cu aceste medicamente nu asigură un control glicemic adecvat.

II. Doze și mod de administrare

În condițiile asocierii cu Metformina : doza recomandată de Vildagliptin este de 100 mg administrată de două ori pe zi : 50 mg dimineata și 50 mg seara.

În condițiile asocierii cu o sulfoniluree doza este de 50 mg/zi administrată dimineata.

Atunci când se utilizează în asociere cu o sulfoniluree, poate fi avută în vedere o doză mai mică de sulfoniluree pentru a reduce riscul apariției hipoglicemiei.

În cazul în care se omite o doză de Vildagliptin, aceasta trebuie administrată imediat ce pacientul își amintește. Nu trebuie administrată o doză dublă în aceeași zi.

Vildagliptin poate fi administrat împreună cu sau fără alimente

Informații suplimentare privind populațiile speciale

Vârstnici (≥ 65 ani)

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei ≥ 50 ml/min). La pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă sau cu boală renală în stadiu terminal (BRST), doza recomandată de Vildagliptin este de 50 mg administrată o dată pe zi

Insuficiență hepatică

Vildagliptin nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică, inclusiv la pacienții cu valori pre-tratament ale alaninaminotransferazei (ALT) sau aspartataminotransferazei (AST) > 3x limita superioară a valorii normale (LSVN)

III. Monitorizarea tratamentului

- de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competență/atestat în diabet, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza parametrilor clinici și paraclinici;
- clinic: toleranță individuală, semne/simptome de reacție alergică;
- paraclinic: parametri de echilibru metabolic (glicemie bazală și postprandială în funcție de fiecare caz în parte), HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, parametri funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

IV. Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți, antecedente de reacție de hipersensibilitate gravă, inclusiv reacție anafilactică, șoc anafilactic și angioedem la administrarea oricărui inhibitor de DDP-4.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Insuficiență hepatică

Vildagliptin nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică, inclusiv la pacienții cu valori pre-tratament ale ALT sau AST > 3x LSVN .

Testele funcției hepatice trebuie efectuate înainte de inițierea tratamentului cu Vildagliptin pentru a cunoaște valorile inițiale ale pacienților. În timpul tratamentului cu Vildagliptin funcția hepatică trebuie monitorizată la intervale de trei luni în primul an și periodic după aceea. Pacienții care dezvoltă valori crescute ale transaminazelor trebuie monitorizați printr-o a doua evaluare a funcției hepatice pentru a confirma rezultatul și trebuie urmăriți ulterior prin teste frecvente ale funcției hepatice până la revenirea la normal a valorilor crescute. În cazul în care persistă o creștere a valorilor AST sau ALT de 3x LSVN sau mai mare, se recomandă întreruperea tratamentului cu Vildagliptin.

Pacienții care dezvoltă icter sau alte semne sugestive de disfuncție hepatică trebuie să întrerupă administrarea Vildagliptin.

După renunțarea la tratamentul cu Vildagliptin și normalizarea valorilor testelor funcției hepatice, tratamentul cu Vildagliptin nu trebuie reinițiat.

Insuficiență cardiacă

Nu există experiență privind utilizarea vildagliptin în cadrul studiilor clinice la pacienți cu clasa funcțională NYHA IV și, prin urmare, nu se recomandă utilizarea la acești pacienți.

Pancreatită acută

Administrarea vildagliptin a fost asociată cu riscul apariției pancreatitei acute.

Pacienții trebuie informați cu privire la simptomul caracteristic al pancreatitei acute.

Dacă se suspectează pancreatita, tratamentul cu vildagliptin trebuie întrerupt; dacă se confirmă diagnosticul de pancreatită acută, tratamentul cu vildagliptin nu trebuie reluat. Trebuie acordată atenție pacienților cu antecedente de pancreatită acută.

Hipoglicemie

La pacienții cărora li se administrează vildagliptin în asociere cu o sulfoniluree poate exista riscul apariției hipoglicemiei. Prin urmare, poate fi avută în vedere o doză mai mică de sulfoniluree pentru a reduce riscul apariției hipoglicemiei.

Boli cutanate

Au existat raportări după punerea pe piață privind apariția leziunilor cutanate buloase și exfoliative. Astfel, în conduita de îngrijire a pacientului cu diabet zaharat, se recomandă menținerea monitorizării bolilor cutanate, cum sunt pustulele sau ulcerarea.

Generale:

Vildagliptin nu trebuie utilizat la pacienți cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

Administrarea concomitentă cu inhibitori ai ECA.

Poate apărea un risc crescut de apariție a angioedemului la pacienții care utilizează concomitent inhibitori ai ECA .

VI. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu vildagliptin va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competență/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

VII. Prescriptori. Inițierea se face de către medicii diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

DCI: SAXAGLIPTINUM

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Saxagliptina este indicată la pacienții adulți cu vârsta de 18 ani și peste, diagnosticați cu diabet zaharat tip 2 în vederea ameliorării controlului glicemic.

1. în terapia orală dublă în asociere cu:

- metformin, atunci când monoterapia cu metformin, împreună cu dieta și exercițiile fizice, nu asigură un control glicemic optim.
- o sulfoniluree, atunci când monoterapia cu sulfoniluree, împreună cu măsurile de optimizare a stilului de viață nu asigură un control adecvat al glicemiei la pacienții la care administrarea de metformin este considerată inadecvată.

2. în terapie orală triplă, în asociere cu metformin și o sulfoniluree atunci când doar acest tratament, împreună cu dieta și exercitiile fizice, nu asigură un control adecvat al glicemiei.

3. în terapie combinată, în asociere cu insulină și metformin, când acest tratament împreună cu dieta și exercițiile fizice, nu asigură un control adecvat al glicemiei.

II. Doze și mod de administrare

Doza recomandată de Saxagliptina este de 5 mg administrată o dată pe zi. Comprimatele de Saxagliptina nu trebuie divizate. În cazul administrării Saxagliptina în asociere cu o sulfoniluree, poate fi necesară reducerea dozelor de sulfonilureice, în scopul reducerii riscului de hipoglicemie.

III. Monitorizarea tratamentului

- de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competență/atestat în diabet, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametrii clinici și paraclinici;
- clinic: toleranță individuală, semne/simptome de reacție alergică;
- paraclinic: parametrii de echilibru metabolic (glicemie bazală și postprandială în funcție de fiecare caz în parte), HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, parametrii funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

IV. Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți, antecedente de reacție de hipersensibilitate gravă, inclusiv reacție anafilactică, șoc anafilactic și angioedem la administrarea oricărui inhibitor de DDP-4.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale:

Saxagliptina nu trebuie utilizată la pacienți cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

Pancreatită.

Insuficiență renală. Este recomandată ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă. Saxagliptinul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă și nu este recomandată utilizarea la pacienții cu boală renală în stadiul terminal.

Insuficiență hepatică. Saxagliptinul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și nu este recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

VI. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu saxagliptină va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist sau medicul cu competență/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

VII. Prescriptori. Inițierea se face de către medicii diabetologi, alți medici specialiști cu competență în diabet în baza protocolului terapeutic iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

” DCI: DAPAGLIFLOZINUM

I. Criterii de includere în tratamentul specific

Dapagliflozin este indicat la pacienții adulți cu vârsta de 18 ani și peste, cu diabet zaharat tip 2 pentru ameliorarea controlului glicemic, în tratament adjuvant asociat (dublă terapie).

- în asociere cu metformin, sulfoniluree, insulină, atunci când acestea, împreună cu măsurile ce vizează optimizarea stilului de viață, nu asigură un control glicemic corespunzător.

II. Doze și mod de administrare

Doza recomandată de dapagliflozin este de 10 mg administrată o dată pe zi, ca tratament adjuvant asociat terapiei hipoglicemiante menționate anterior. Atunci când dapagliflozin este utilizat în asociere cu insulină sau un secretagog al insulinei, cum este o sulfoniluree, se poate lua în considerare utilizarea unei doze mai mici de insulină sau de secretagog al insulinei pentru a reduce riscul hipoglicemiei.

III. Monitorizarea tratamentului

- de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competență/atestat în diabet, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici.
- clinic: toleranță individuală, semne/simptome de reacție alergică
- paraclinic: parametri de echilibru metabolic (glicemie bazală și postprandială în funcție de fiecare caz în parte), HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, parametri funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

IV. Contraindicații

Dapagliflozin este contraindicată la pacienții cu hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale. Dapagliflozin nu trebuie utilizat la pacienți cu diabet zaharat de tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.

Insuficiență renală : Utilizarea Dapagliflozin nu este recomandată la pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă. Se recomandă monitorizarea funcției renale înainte de inițierea tratamentului cu dapagliflozin și apoi cel puțin o dată pe an înainte de inițierea tratamentului concomitent cu medicamente care pot reduce funcția renală și apoi periodic, în cazul unei funcții renale apropiată de stadiul moderat al insuficienței renale, de cel puțin 2-4 ori pe an. Dacă funcția renală scade sub Clearance la Creatinina < 60 ml/min sau RFG < 60 ml/min/1,73 m², tratamentul cu dapagliflozin trebuie întrerupt.

Insuficiență hepatică: Experiența obținută din studiile clinice efectuate la pacienții cu insuficiență hepatică este limitată.

VI. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu dapagliflozină va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist sau medicul cu competență/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

VII. Prescriptori: Inițierea se face de către medicii diabetologi, alți medici specialiști cu competență în diabet în baza protocolului terapeutic iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală

DCI LIXISENATIDUM

” I. Criterii de includere în tratamentul specific:

A. Lixisenatida este indicată la adulți pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2 în asociere cu medicamente hipoglicemiante, administrate pe cale orală, și/sau cu insulină bazală, în vederea obținerii controlului glicemic atunci când acestea, împreună cu dieta și exercițiul fizic, nu asigură un control adecvat al glicemiei.

1. în terapia dublă în asociere cu:

- metformina, la pacienții cu glicemia insuficient controlată, după cel puțin 3 luni de respectare a indicațiilor de modificare a stilului de viață și de administrare a metforminului în doza maximă tolerată (valoarea HbA1c > 7%)
- un derivat de sulfoniluree la pacienții care prezintă intoleranța la metformină sau pentru care metformina este contraindicată, glicemia fiind insuficient controlată deși măsurile de respectare a stilului de viață și administrarea unui derivat de sulfoniluree, în doza maximă tolerată au fost aplicate de cel puțin 3 luni. (valoarea HbA1c > 7%).

2. în terapia triplă

- la pacienți cu DZ tip 2 la care, după cel puțin 3 luni de respectare a indicațiilor de modificare a stilului de viață și de administrare a metforminului în asociere cu derivați de sulfoniluree, în doze maxime tolerate, valoarea HbA1c > 7%.

B. Lixisenatida este indicată în tratamentul diabetului zaharat tip 2 ca tratament adjuvant la insulină bazală, cu sau fără metformin și/ sau pioglitazonă la adulții la care nu s-a obținut un control glicemic adecvat cu aceste medicamente.

II. Doze și mod de administrare

Doze

Doza inițială: schema de tratament se începe cu o doză de 10 µg Lixisenatida, administrată o dată pe zi, timp de 14 zile.

Doza de întreținere: în ziua 15, se începe administrarea unei doze fixe de întreținere a 20 µg Lixisenatida, o dată pe zi. Lixisenatida 20 µg soluție injectabilă este disponibil pentru doza de întreținere.

Mod de administrare: Lixisenatida se administrează o dată pe zi, în timpul orei de dinaintea oricărei mese a zilei. Este preferabil ca injecția prandială de Lixisenatida să se administreze înainte de aceeași masă, în fiecare zi, după ce s-a ales cea mai convenabilă masă. Dacă se omite administrarea unei doze de Lixisenatida, aceasta trebuie injectată în timpul orei de dinaintea următoarei mese.

Atunci când Lixisenatida este adăugată tratamentului existent cu metformină, doza curentă de metformină se poate administra în continuare nemodificată.

Atunci când Lixisenatida este adăugată tratamentului existent cu o sulfoniluree sau cu o insulină bazală, poate fi avută în vedere scăderea dozei de sulfoniluree sau de insulină bazală, pentru a reduce riscul de hipoglicemie. Lixisenatida nu trebuie administrată în asociere cu insulină bazală și o sulfoniluree, din cauza riscului crescut de hipoglicemie.

Utilizarea Lixisenatida nu necesită monitorizare specifică a glicemiei. Cu toate acestea, atunci când se utilizează în asociere cu o sulfoniluree sau cu o insulină bazală, pot deveni necesare monitorizarea glicemiei sau auto-monitorizarea glicemiei, pentru a ajusta dozele de sulfoniluree sau de insulină bazală.

Lixisenatida trebuie injectată subcutanat, la nivelul coapsei, abdomenului sau în regiunea superioară a brațului.

Lixisenatida nu trebuie administrată intravenos sau intramuscular.

III. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

1. Pacientul va fi monitorizat. Eficiența terapiei trebuie probată la intervale regulate de 1-3 luni.
2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficiența acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a-jeun și postprandială și a HbA1c.
3. Schemele terapeutice instituite vor fi menținute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic-valorile glicemiei bazale, postprandiale și HbA1C% și sunt de folos la obținerea și menținerea echilibrului metabolic în țintele propuse. La rezultate similare (în termenii Țintelor terapeutice și ai calității vieții pacientului) vor fi menținute schemele terapeutice cu un raport cost-eficiență cât mai bun.

IV. Contraindicații

1. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
2. LIXISENATIDA nu trebuie utilizat la pacienții cu diabet zaharat tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

1. Pancreatită acută

Utilizarea agonistilor receptorilor pentru peptidul-1 asemănător glucagonului (glucagon like peptide 1 -GLP-1) a fost asociată cu un risc de apariție a pancreatitei acute. Pacienții trebuie informați despre simptomele caracteristice ale pancreatitei acute: durere abdominală severă, persistentă. În cazul în care este suspectată pancreatita, trebuie întrerupt tratamentul cu lixisenatidă; dacă se confirmă diagnosticul de pancreatită acută, nu trebuie reînceput tratamentul cu lixisenatidă. Este necesară prudență la pacienții cu antecedente de pancreatită.

2. Afecțiuni gastro-intestinale severe

Utilizarea agonistilor receptorilor GLP-1 se poate asocia cu reacții adverse gastro-intestinale. Lixisenatida nu a fost studiată la pacienții cu afecțiuni gastro-intestinale severe, inclusiv gastropareză severă și, prin urmare, nu este recomandată utilizarea lixisenatidei la această grupă de pacienți.

3. Insuficiență renală

Nu este recomandată utilizarea la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei sub 30 ml/min) sau cu boală renală în stadiu terminal.

4. Hipoglicemie

Pacienții tratați cu Lixisenatida împreună cu o sulfoniluree sau cu o insulină bazală pot prezenta un risc crescut de hipoglicemie. Poate fi avută în vedere scăderea dozei de sulfoniluree sau a celei de insulină bazală, pentru a reduce riscul de hipoglicemie. Lixisenatida nu trebuie administrată în asociere

cu insulină bazală și o sulfoniluree-împreună, din cauza riscului crescut de hipoglicemie.

5. Asocieri cu alte medicamente

Întârzierea golirii gastrice, determinată de lixisenatidă, poate reduce viteza de absorbție a medicamentelor administrate pe cale orală. Lixisenatidă trebuie utilizat cu precauție la pacienții tratați cu medicamente administrate pe cale orală care necesită o absorbție gastro-intestinală rapidă, care necesită supraveghere clinică atentă sau au un indice terapeutic îngust.

6. Grupe de pacienți care nu au fost incluse în studii

Lixisenatida nu a fost studiată în asociere cu inhibitori ai dipeptidilpeptidazei 4 (DPP-4).

7. Deshidratare

Pacienții tratați cu lixisenatidă trebuie sfătuiți cu privire la riscul potențial de deshidratare, ca urmare a reacțiilor adverse gastro-intestinale și trebuie luate măsuri de precauție pentru a se evita depleția de lichide.

8. Fertilitatea, sarcina și alăptarea

La femeile aflate la vârsta fertilă lixisenatida nu este recomandată dacă nu se utilizează măsuri de contracepție.

Sarcina

Lixisenatida nu trebuie utilizată în timpul sarcinii. În locul acesteia se recomandă utilizarea insulinei. Tratatamentul cu lixisenatida trebuie întrerupt dacă o pacientă dorește să rămână gravidă sau dacă rămâne gravidă.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă lixisenatida se excretă în laptele uman. Lixisenatida nu trebuie utilizată în timpul alăptării.

Fertilitatea

Studiile la animale nu indică efecte dăunătoare directe asupra fertilității.

9. Pacienți cu insuficiență hepatică - La pacienții cu insuficiență hepatică nu este necesară ajustarea dozajului LIXISENATIDA, deoarece lixisenatida este eliminată în principal pe cale renală; nu se anticipează ca afectarea funcției hepatice să influențeze farmacocinetica lixisenatidei.

10. Copii și adolescenți - Nu există experiență la copii și la adolescenți sub 18 ani.

11. Hipoglicemia

VI. Reacții adverse

1. Hipoglicemie

2. Tulburări gastro-intestinale

3. Reacții la nivelul locului de injectare

5.Reacții alergice

Cele mai multe dintre aceste reacții adverse raportate (cum sunt reacțiile anafilactice, angioedemul și urticaria) au fost ușoare în severitate.

6.Frecvența cardiacă

A fost observată o creștere tranzitorie a frecvenței cardiace după administrarea a 20 µg lixisenatidă. La pacienții tratați cu lixisenatidă au fost raportate aritmii cardiace, în special tahicardie și palpitații.

Supradozaj

În caz de supradozaj, trebuie inițiat un tratament de susținere adecvat, în funcție de semnele și simptomele clinice ale pacientului (creștere a incidenței tulburărilor gastro-intestinale), iar doza de lixisenatidă trebuie redusă la doza prescrisă.

VII. Intreruperea tratamentului: decizia de intrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: Inițierea se face de către medicii diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.”

DCI: AGALSIDASUM BETA

I. CRITERII DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA ÎN TRATAMENTUL DE SUBSTITUȚIE ENZIMATICĂ

1. Principalele manifestări din boala Fabry sunt:

- **Renale:** proteinurie, disfuncții tubulare, insuficiență renală cronică până la stadiul de uremie (decadele 4 - 5);
- **Cardiace:** cardiomiopatie hipertrofică, aritmii, angor, infarct miocardic, insuficiență cardiacă;
- **Neurologice:** acroparestezii, hipo sau anhidroză, intoleranță la frig/căldură, accidente vasculare cerebrale ischemice;
- **Gastrointestinale:** crize dureroase abdominale, diaree, grețuri, vomă, sațietate precocă;
- **ORL:** hipoacuzie neurosenzorială progresivă, surditate unilaterală busc instalată, acufene, vertij;
- Pulmonare:** tuse, disfuncție ventilatorie obstructivă;
- Cutanate:** angiokeratoame;
- Oculare:** opacități corneene (cornea verticillata), cristalinine, modificări vascula retinene;
- Osoase:** osteopenie, osteoporoză.

2. Criterii de confirmare a diagnosticului de boală Fabry:

- **subiecți de sex masculin:** nivel scăzut al activității α -galactozidazei A în plasma și leucocite.
- **subiecți de sex feminin:** nivel scăzut al activității α -galactozidazei A în plasmă și leucocite și/sau mutație la nivelul genei GLA ce codifică α -galactozidaza A.

Sunt eligibili pentru includerea în tratamentul de substituție enzimatică pacienții cu diagnostic cert de boală Fabry.

3. Indicațiile terapiei de substituție enzimatică în boala Fabry:

- **bărbați (> 16 ani):** după confirmarea diagnosticului de boală Fabry;

- **băieți:** în prezența de manifestări semnificative* sau la asimptomatici, după vârsta de 10 - 13 ani;
- **subiecți de sex feminin (toate vârstele): monitorizare;** se instituie terapia în prezența de manifestări semnificative* sau dacă este documentată progresia afectărilor de organ.

* **manifestări semnificative sunt considerate:** acroparestezii cronice rezistente la tratamentul convențional, proteinurie persistentă peste 300 mg/24 ore, filtrare glomerulară scăzută sub 80 ml/min/1,73 mp, afectare cardiacă semnificativă clinic, accident vascular cerebral sau atacuri ischemice tranzitorii în antecedente, sau modificări ischemice cerebrale la RMN.

4. Obiectivele terapiei de substituție enzimatică: ameliorarea simptomatologiei și prevenirea complicațiilor tardive ale bolii Fabry.

II. STABILIREA SCHEMEI DE TRATAMENT PRIN SUBSTITUȚIE ENZIMATICĂ LA PACIENȚII CU BOALĂ FABRY

Tratamentul se face cu medicamentul **agalsidasum beta** care se administrează în perfuzie intravenoasă lentă la fiecare 2 săptămâni (2 administrări pe lună), în doză de 1 mg/kg corp; rata de administrare la primele perfuzii nu trebuie să depășească 15 mg agalsidasum beta/oră.

Durata tratamentului de substituție enzimatică este indefinită, în principiu, pe tot parcursul vieții.

III. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENTUL DE SUBSTITUȚIE ENZIMATICĂ

1. Lipsa de complianță la tratament sau la evaluarea periodică
2. Reacții adverse severe la medicament

D. EVALUAREA ȘI MONITORIZAREA PACIENȚILOR CU BOALA FABRY LA ÎNȚIEREA ȘI PE PARCURSUL TERAPIEI DE SUBSTITUȚIE ENZIMATICĂ

Evaluare	Obiective, criterii și mijloace	Periodicitatea evaluării, Recomandări
Generală	Date demografice	inițial
	Activitatea enzimatică	inițial
	Genotip	inițial
	Anamneza și ex. clinic obiectiv (greutate, înălțime)	inițial, la fiecare 6 luni*
	Pedigree-ul clinic	inițial, actualizat la fiecare 6 luni
Renală	Creatinină, uree serică	Inițial, la fiecare 6 luni*
	Proteinurie/24 ore sau raport proteinurie/creatininurie din probă random	Inițial, la fiecare 6 luni*
	Rata filtrării glomerulare (cl. creatininic)	Inițial, la fiecare 6 luni*

	Dializă, transplant (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*
Cardiovasculară	Tensiunea arterială	Inițial, la fiecare 6 luni*
	ECG, echocardiografie	Inițial, la fiecare 24 luni la pacienți <= 35 ani, la fiecare 12 luni la pacienți > 35 ani*
	Monotorizare Holter, coronarografie	Suspiciune aritmii, respectiv, angor
	Aritmii (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*
	Angor (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*
	Infarct miocardic (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*
	Insuficiență cardiacă congestivă (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*
	Investigații/intervenții cardiace semnificative (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*
Neurologică	Perspirație (normală, hipohidroză, anhidroză)	Inițial, la fiecare 6 luni
	Toleranța la căldură/frig	Inițial, la fiecare 6 luni
	Durere cronică/acută (da/nu),	Inițial, la fiecare

/	/	tratament	/	6 luni	/
/	/		/		/
/	/	Depresie (da/nu)	/	Inițial, la fiecare	/
/	/		/	6 luni	/
/	/		/		/
/	/	Accident vascular cerebral ischemic	/	Inițial, la fiecare	/
/	/	(da/nu)	/	6 luni*	/
/	/		/		/
/	/	Atac ischemic cerebral tranzitor	/	Inițial, la fiecare	/
/	/	(da/nu)	/	6 luni*	/
/	/		/		/
/	/	Examinare imagistică cerebrală RMN	/	Inițial, la fiecare	/
/	/	(da/nu)	/	24 - 36 luni*	/
/	/		/		/
/	ORL	Hipoacuzie, acufene, vertij (da/nu)	/	Inițial, la fiecare	/
/	/		/	6 luni	/
/	/		/		/
/	/	Audiograma	/	Inițial, la fiecare	/
/	/		/	24 - 36 luni*	/
/	/		/		/
/	Gastroenterologică	Dureri abdominale, diaree (da/nu)	/	Inițial, la fiecare	/
/	/		/	6 luni	/
/	/		/		/
/	Dermatologică	Angiokeratoame (prezență, evoluție)	/	Inițial, la fiecare	/
/	/		/	6 luni	/
/	/		/		/
/	Respiratorie	Tuse, sindrom de obstrucție bronșică	/	Inițial, la fiecare	/
/	/	(da/nu)	/	6 luni	/
/	/		/		/
/	/	Fumat (da/nu)	/	Inițial, la fiecare	/
/	/		/	6 luni	/
/	/		/		/
/	/	Spirometrie	/	inițial, anual dacă	/
/	/		/	este anormală, dacă	/
/	/		/	este normală la	/
/	/		/	fiecare 24 - 36	/
/	/		/	luni	/

Oftalmologică	Acuitate vizuală, oftalmoscopie, ex. biomicroscopic	inițial, anual dacă există tortuozități ale vaselor retiniene
Alte teste de laborator	Profil lipidic	inițial, anual
	Profil trombofilie (proteina C, proteina S, antitrombina III etc.)	inițial, dacă este accesibil
Teste de laborator specializate	GL-3 plasmatică, anticorpi IgG serici anti-agalsidasum beta	Inițial pentru GL-3 plasmatic, la 6 luni de la inițierea tratamentului pentru ambele, dacă sunt accesibile
Durere/calitatea vieții	Chestionar "Inventar sumar al durerii"	Inițial, la fiecare 6 luni*
	Chestionar de sănătate mos-36 (SF-36)	Inițial, la fiecare 6 luni*
	Chestionar PedsQL (copii)	Inițial, la fiecare 6 luni*
Efecte adverse ale terapiei		Monitorizare continuă

Notă

* Evaluare necesară la modificarea schemei terapeutice sau la apariția unor complicații/evenimente renale, cardiovasculare sau cerebrovasculare.

IV. EVALUAREA ȘI MONITORIZAREA PACIENȚILOR CU BOALĂ FABRY CE NU BENEFICIAZĂ DE TRATAMENT DE SUBSTITUȚIE ENZIMATICĂ se face conform criteriilor și mijloacelor expuse la punctul D, dar cu periodicitate anuală.

V. MĂSURI TERAPEUTICE ADJUVANTE ȘI PREVENTIVE PENTRU CELE MAI IMPORTANTE MANIFESTĂRI ALE BOLII FABRY

Domeniu de patologie	Manifestări	Tratament adjuvant și profilactic
Renală	Proteinurie	Inhibitori ai ECA sau blocanți ai receptorilor de angiotensină;
	Uremie	Dializă sau transplant renal (donator cu boală Fabry exclus);
Cardiovasculară	Hipertensiune arterială	Inhibitori ai ECA, blocanți ai canalelor de calciu pentru combaterea disfuncției endoteliale și a vasospasmului;
	Hiperlipidemie	Statine;
	Bloc A-V de grad înalt, bradicardie sau tahiaritmii severe	Cardiostimulare permanentă;
	Stenoze coronariene semnificative	PTCA sau by-pass aortocoronarian;
	Insuficiență cardiacă severă	Transplant cardiac;

Neurologică	Crize dureroase și acroparestezii	Evitarea efortului fizic, a circumstanțelor care provoacă crizele; fenitoin, carbamazepin, gabapentin;
	Profilaxia accidentelor vasculocerebrale	Aspirină 80 mg/zi la bărbați > 30 ani și femei > 35 ani; Clopidogrel dacă aspirina nu este tolerată; ambele după accident vasculocerebral ischemic sau atac ischemic tranzitor.
	Depresie, anxietate, abuz de medicamente	Aport adecvat de vit. B12, 6,C,folat.
		Ex. psihiatric, inhibitori ai recaptării serotoninei;
ORL	Vertij	Trimetobenzamidă, proclorperazină;
	Hipoacuzie	Protezare auditivă;
	Surditate	Implant cohlear;
Dermatologică	Angiokeratoame	Terapie cu laser;
Respiratorie		Abandonarea fumatului, bronhodilatatoare;
Gastrointestinală	Stază gastrică	Mese mici, fracționate; metoclopramid

VI. PRESCRIPTORI

Medicii din specialitățile nefrologie, cardiologie, genetică medicală, pediatrie, neurologie.

ANEXA 2

REFERAT DE JUSTIFICARE

În atenția Comisiei Naționale pentru aprobarea tratamentului în boala Fabry
- BOALA FABRY -

FO nr. Aflat în evidență din

Număr dosar /

Pacient

Nume Prenume

Data nașterii CNP

Adresa

Telefon

Casa de Asigurări de Sănătate

Medic curant

Nume Prenume CNP

Parafa și semnătura

Specialitatea

Unitatea sanitară

1. Solicitare:

Inițială: Da Nu

În continuare: Da Nu

Doza de agalzidază beta recomandată

2. Date clinice

Talia (cm)

Greutatea (Kg)

Data debutului clinic

Data confirmării diagnosticului

Metoda de diagnostic utilizată:

- determinarea activității alfa-galactozidazei plasmatice și leucocitare- valori
...../(valori de referință ale laboratorului)
- (Se anexează în copie buletinul de analiză)
- Analiza ADN: mutația identificată
- (Se anexează în copie buletinul de analiză)

3. Evaluarea renală

Data

Creatinina serică

Uree serică

Proteinurie

Creatininurie

Clearance creatininic

Dializă Da Nu

Transplant renal Da Nu

4. Evaluarea cardiovasculară

Data

Tensiunea arterială

Cardiomiopatie hipertrofică Da Nu

Aritmii Da Nu

Angor Da Nu

Infarct miocardic Da Nu

Insuficiență cardiacă congestivă Da Nu

Electrocardiogramă Da Nu

Ecocardiografie Da Nu

Investigații/intervenții cardiace semnificative Da Nu

5. Evaluarea neurologică

Data

Perspirație (normală, hipohidroză, anhidroză)

Toleranța la căldură/frig

Durere cronică/acută

Tratament antialgic

Depresie Da Nu

Accident vascular cerebral Da Nu

Atac ischemic cerebral tranzitor Da Nu

Examinare imagistică cerebrală Da Nu

6. Evaluare ORL

Data

Hipoacuzie/Surditate Da Nu

Acufene Da Nu

Vertij Da Nu

Audiograma Da Nu

7. Evaluare gastroenterologică

Data

Dureri abdominale Da Nu

Diaree Da Nu

8. Evaluare dermatologică

Data

Angiokeratoame (prezență, evoluție)

9. Evaluare respiratorie

Data

Tuse Da Nu

Sindrom de obstrucție bronșică Da Nu

Spirometrie Da Nu

10. Evaluare oftalmologiei

Data

Acuitate vizuală Da Nu

Oftalmoscopie Da Nu

Ex. biomicroscopic Da Nu

11. Durere/calitatea vieții (chestionare)

Data completării

Chestionar "Inventar sumar al durerii"

Chestionar de sănătate mos-36 (SF-36)

Chestionar PedsQL (copii)

12. Efecte adverse ale terapiei cu agalxidaza beta (până la data actualei evaluări)

.....

13. Alte afecțiuni (în afară de boala Fabry)

.....

14. Scurtă prezentare de către medicul curant a aspectelor esențiale privind istoricul și evoluția bolii la pacientul respectiv

.....

.....

.....

.....

15. Tratamentul recomandat în boala Fabry:

Agalzidaza beta

Doza recomandată: 1 mg/kg corp, la fiecare 2 săptămâni

Perioada de tratament recomandată: 26 săptămâni

Nr. total de flacoane AGALZIDAZA BETA a 35 mg pentru perioada recomandată.

16. Alte observații referitoare la tratament

.....

.....

.....

Semnătura și parafa medicului curant

ANEXA 3

CONSIMȚĂMÂNT INFORMAT

Subsemnatul, CNP, domiciliat în, telefon suferind de boala Fabry cu care am fost diagnosticat din data de, am fost pe deplin informat în legătură cu manifestările și complicațiile posibile ale bolii.

Am fost pe deplin informat asupra beneficiilor tratamentului cu agalzidază beta privind ameliorarea simptomelor actuale și prevenirea complicațiilor ulterioare.

De asemenea, am fost informat în legătură cu necesitatea administrării în perfuzie a tratamentului cu agalzidază beta tot la două săptămâni pe termen nelimitat, precum și în legătură cu riscurile acestui tratament.

Mă angajez să respect cu strictețe toate prescripțiile medicale legate de tratamentul cu agalzidază beta și măsurile adjuvante și profilactice.

Mă angajez să respect cu strictețe recomandările privind evaluările medicale periodice necesare pe tot parcursul administrării tratamentului cu agalzidază beta.

Sunt de acord să mi se aplice tratamentul cu agalzidază beta, precum și cu condiționările aferente menționate mai sus.

Nume prenume pacient,

Semnătura,

Nume prenume medic curant,

Semnătura,

Data

DCI: INSULINUM LISPRO

Insulina lispro este un analog de insulină cu durată scurtă de acțiune. Un ml conține 100 U (echivalent cu 3,5 mg) insulina lispro (de origine ADN recombinant produsă pe E.coli) sau 200 unități insulină lispro (echivalent la 6,9 mg)..

I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulină lispro

Adulți, copii cu vârstă peste 2 ani, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

II. Doze și mod de administrare :

1. Doza de Insulină lispro este individualizată și stabilită de către medic în concordanță cu necesitățile pacientului.

2. Insulina lispro se administrează subcutanat, la nivelul brațelor, coapselor, feselor sau abdomenului sau prin pompă continuă de perfuzie. Insulina lispro poate fi utilizată în perfuzie continuă subcutanată cu insulină, în continuare PCSI, în pompe adecvate pentru perfuzia de insulină subcutanată.

Utilizarea locurilor de injectare trebuie rotată, astfel încât să nu se folosească același loc mai frecvent decât aproximativ o dată pe lună. Administrată subcutanat, insulina lispro își exercită efectul rapid și are o durată mai mică de acțiune (2 până la 5 ore), comparativ cu insulina solubilă. Acest debut rapid al acțiunii permite ca o injecție de insulină lispro să se administreze foarte aproape în timp de momentul mesei. Debutul mai rapid al acțiunii în comparație cu insulina umană solubilă se menține indiferent de locul injectării. Ca și în cazul tuturor preparatelor de insulină, durata de acțiune a Insulinei lispro este în funcție de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatura și activitatea fizică.

3. Insulina lispro poate să fie administrată și intravenos, de exemplu pentru controlul glicemiei în timpul cetoacidozei, bolilor acute sau în perioadele intra- și postoperatorii.

III. Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după inițierea terapiei cu insulină lispro, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic și cu creșterea consecutivă a sensibilității la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutății corporale, ale stilului de viață al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situații care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

Insuficiența renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacienților. La acești pacienți se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei și ajustarea dozelor de insulină lispro.

IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Hipoglicemia.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Folosirea unor doze insuficiente sau întreruperea tratamentului, în special în diabetul zaharat insulino-dependent, poate determina hiperglicemie și cetoacidoză diabetică, stări patologice potențial letale.

O consecință farmacodinamică a acțiunii rapide a analogilor de insulină este faptul că o posibilă hipoglicemie se manifestă mai precoce după administrare decât în cazul insulinei umane solubile.

Schimbarea tipului sau mărcii de insulină administrată unui pacient cu un alt tip sau cu o altă marcă trebuie făcută numai sub supraveghere medicală strictă.

Dacă este utilizată asocierea cu pioglitazonă, pacienții trebuie supravegheați pentru identificarea de semne și simptome ale insuficienței cardiace, creștere în greutate și edeme.

VI. Reacții adverse

Reacțiile adverse observate la pacienții care utilizează Insulina lispro sunt în principal dependente de doză și sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulină, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacție adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Alergia locală este frecventă. Lipodistrofia la locul injectării este mai puțin frecventă.

VII. Întreruperea tratamentului : decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet, medici desemnați.

DCI: INSULINUM ASPART

Insulina aspart este un analog de insulină cu durată scurtă de acțiune . O unitate de insulină aspart (obținută prin tehnologie ADN recombinant pe *Saccharomyces cerevisiae*) corespunde la 6 nmol, 0,035 mg de insulină aspart bază anhidră.

I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulină aspart

Adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 1 an sau peste, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

II. Doze și mod de administrare

1. Doza de insulină aspart este individualizată și stabilită de către medic în concordanță cu necesitățile pacientului. De regulă, insulina aspart trebuie utilizată în asociere cu insuline cu acțiune intermediară sau prelungită injectate cel puțin o dată pe zi.

2. Insulina aspart are un debut mai rapid și o durată mai scurtă a acțiunii decât insulina umană solubilă. Datorită debutului său rapid, insulina aspart trebuie administrată, în general, imediat înainte de masă. Atunci când este necesar, insulina aspart poate fi administrată imediat după masă.

3. Insulina aspart se administrează subcutanat, la nivelul abdomenului, coapsei, în regiunile deltoidiană sau gluteală. Locurile de injectare trebuie schimbate prin rotație în cadrul aceleiași regiuni anatomice. Atunci când se injectează subcutanat în peretele abdominal, debutul acțiunii va fi la 10 - 20 minute de la injectare. Efectul maxim se manifestă între 1 și 3 ore de la administrare. Durata acțiunii este de 3 - 5 ore. Ca și în cazul celorlalte insuline, durata acțiunii variază în funcție de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatură și activitatea fizică. Ca și în cazul altor insuline, administrarea subcutanată la nivelul peretelui abdominal asigură o absorbție mai rapidă decât din alte locuri de injectare. Totuși, indiferent de locul injectării, debutul acțiunii este mai rapid decât pentru insulina umană solubilă. Insulina aspart poate fi utilizată în PCSI în pompe adecvate pentru perfuzia de insulină. PCSI trebuie administrată în peretele abdominal.

4. De asemenea, dacă este necesar, insulina aspart poate fi administrată intravenos de către personal medical de specialitate.

III. Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după inițierea terapiei cu insulină aspart, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic și cu creșterea consecutivă a sensibilității la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutății corporale, ale stilului de viață al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situații care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

Insuficiența renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacienților. La acești pacienți se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei și ajustarea dozelor de insulină aspart.

IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Folosirea unor doze insuficiente sau întreruperea tratamentului, în special în diabetul zaharat insulino-dependent, poate determina hiperglicemie și cetoacidoză diabetică, stări patologice potențial letale.

O consecință farmacodinamică a acțiunii rapide a analogilor de insulină este faptul că o posibilă hipoglicemie se manifestă mai precoce după administrare decât în cazul insulinei umane solubile.

Schimbarea tipului sau mărcii de insulină administrată unui pacient cu un alt tip sau cu o altă marcă trebuie făcută numai sub supraveghere medicală strictă. La pacienții care utilizează insulina aspart poate fi necesară creșterea frecvenței administrărilor sau o modificare a dozelor față de insulinele folosite obișnuit. Dacă este necesară ajustarea dozelor, aceasta poate fi făcută la primele doze sau în primele săptămâni sau luni de tratament.

Dacă este utilizată asocierea cu pioglitazona, pacienții trebuie supravegheați pentru identificarea de semne și simptome ale insuficienței cardiace, creștere în greutate și edeme

Siguranța și eficacitatea insulinei aspart la copii sub 1 an nu fost stabilite. Nu sunt disponibile date

Vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani): Insulinum aspart poate fi administrat și la pacienții vârstnici dar monitorizarea glicemiei trebuie intensificată și doza de insulină aspart trebuie ajustată în funcție de necesitățile individuale

Sarcina: Insulinum aspart poate fi utilizat în timpul sarcinii. Datele provenite din studiile clinice nu indică nicio reacție adversă asupra sarcinii sau sănătății fătului/nou născutului a insulinei aspart, comparativ cu insulina umană.

VI. Reacții adverse

Reacțiile adverse observate la pacienții care utilizează insulina aspart sunt în principal dependente de doză și sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulina, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacție adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Reacțiile la locul de injectare includ eritem, inflamare, tumefacție și prurit la locul de injectare. Cele mai multe reacții la locul de injectare sunt minore și tranzitorii, adică dispar în câteva zile, până la câteva săptămâni, pe parcursul tratamentului.

VII. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet, medici desemnați. ”

DCI: VELAGLUCERASE ALFA

I. Indicații

Velaglucerase alfa este indicată pentru terapia specifică de substituție enzimatică (TSE) pe termen lung, pentru pacienții care prezintă boala Gaucher de tip 1.

II. Criterii de includere (prezența a cel puțin unuia dintre următoarele criterii):

a. Criteriile de includere în terapia pentru copiii sub 18 ani:

- Retard de creștere
- Hepatosplenomegalia simptomatică
- Hb < 10g/dl
- trombocitopenia < 60.000/mm³
- neutrofile < 500/ mm³ sau neutropenie simptomatică (asociată cu infecții)
- boala osoasă simptomatică

b. Criteriile de includere în terapia pentru adulți

- Hepatosplenomegalia masivă cu disconfort mecanic
- Pancitopenie acută
- Hb < 8,5 g/dl
- Trombocite < 60.000/mm³
- număr de neutrofile < 500/ mm³ sau neutropenie simptomatică (asociată cu infecții)
- Boala osoasă: fracturi patologice, crize osoase, necroză avasculară.

III. Criterii de excludere din terapie

- ☐ Lipsa de compliantă la tratament;
- ☐ Efecte secundare posibile ale terapiei: dureri osteoarticulare, abdominale, greață, cefalee, febră, tahicardie, urticarie, dispnee, dureri precordiale, angioedem, sinteză de anticorpi față de VPRIV.
- ☐ Absența unui răspuns terapeutic după o perioadă de 12 luni de tratament (60 U / kg la fiecare două săptămâni) constând în lipsa unei îmbunătățiri sau înrăutățirea semnelor clinice și a parametrilor de laborator în baza cărora a fost indicat tratamentul:
 - a) splenomegalia;
 - b) hepatomegalia;
 - c) boala osoasă (clinic, DEXA, MRI, radiologic);
 - d) hemoglobina (g/ dl);
 - e) numărul de trombocite (mii/mm³).

IV. Tratament

Doza recomandată este de 30-60 unități/kg (în funcție de gradul de severitate a bolii), administrată la fiecare două săptămâni, în infuzie intravenoasă de 60 de minute, printr-un filtru de 0.22 μm.

Ajustările dozajului pot fi făcute individual, în baza obținerii și menținerii obiectivelor terapeutice de la 15 la 60 unități/kg la fiecare două săptămâni.

Pacienții care au fost tratați cu terapia de înlocuire cu enzima imiglucerază pentru boala Gaucher de tip 1 pot fi mutați pe tratamentul cu velaglucerase alfa (utilizând același dozaj și aceeași frecvență), dacă opțiunea medicului pentru această decizie terapeutică este motivată de lipsa de răspuns la tratamentul cu Imiglucerasum conform criteriilor din protocolul pentru acest medicament.

V. Monitorizarea pacienților afectați de boala Gaucher

Obiective terapeutice

1. Anemia*:
 - hemoglobina trebuie sa creasca dupa 1-2 ani de TSE la:
 - ≥ 11 g/dl (la femei si copii);
 - ≥ 12 g/dl (la barbati)
2. Trombocitopenia*:
 - fara sindrom hemoragipar spontan;
 - trombocitele trebuie sa creasca dupa 1 an de TSE:
 - de cel putin 1,5 ori (la pacientii nesplenectomizati);
 - la valori normale (la pacientii splenectomizati)
3. Hepatomegalia*
 - obtinerea unui volum hepatic = 1-1,5 xN ¹⁾
 - reducerea volumului hepatic cu: 20-30% (dupa 1-2 ani de TSE)
30-40% (dupa 3-5 ani de TSE)
4. Splenomegalia*
 - obtinerea unui volum splenic ≤ 2-8xN ²⁾
 - reducerea volumului splenic cu: 30-50% (dupa primul an de TSE)
50-60% (dupa 2-5 ani de TSE)
5. Dureri osoase*
 - absente dupa 1-2 ani de tratament
6. Crize osoase*
 - absente
7. Ameliorare neta a calitatii vietii
8. La copil/adolescent: - normalizarea ritmului de crestere
- pubertate normala

* International Collaborative Gaucher Group (ICGG): Gaucher Registry Annual Report 26.06.2014

Recomandări pentru monitorizarea pacienților cu boală Gaucher

	Pacienti fara terapie de substituție enzimatică	Pacienti cu terapie de substituție enzimatică		
		Care NU au atins tinta terapeutica	Care au atins tinta terapeutică	In momentul schimbarii dozei sau in prezenta unei complicatii clinice

	La fiecar e 12 luni	La fiecar e 12- 24 luni	La fiecar e 3 luni	La fiecare 12-24 luni	La fiecare 12-24 luni	semnificative
Hemoleucograma						
Hb	X		X		X	X
Nr. trombocite	X		X		X	X
Markeri biochimici Chitotriozidaza, sau alți markeri disponibili	X		X		X	X
Evaluarea organomegaliei*						
Volumul Splenic (IRM/CT volumetric)		X		X	X	X
Volumul Hepatic (IRM /CT volumetric)		X		X	X	X
Evaluarea bolii osoase						
1. IRM **(secțiuni coronale; T1 si T2) a intregului femur (bilateral)		X		X	X	X
2. Rgr.: - femur (AP- bilateral) - coloana vertebrala (LL) - pumn si mana (pentru pacienti cu varsta egala sau sub 14 ani)	X	X		X X X	X X X	X X X
3. DEXA (de coloana lombara si de col femural)		X		X	X	X
5.Ecocardiografie inclusiv masurarea PSDV		X		X	X	
Teste bio-umorale***	X			X	X	X
Calitatea vietii						
SF-36 Health Survey (sanatate la nivel functional si stare de bine)	X			X	X	X

* organomegalia se va exprima atat in cmc cat si in multiplu fata de **valoarea normala** corespunzatoare pacientului: pentru **ficat** = $[\text{Gr. pacientului (gr)} \times 2,5] / 100$; pentru **splina** = $[\text{Gr. pacientului (gr)} \times 0,2] / 100$

** IRM osos va preciza prezenta si localizarea urmatoarelor modificari: infiltrare medulara; infarcte osoase; necroza avasculara; leziuni litice. Este recomandat ca această examinare să fie făcută de același medic specializat în această direcție, cu încadrare în grade de severitate Terk și stadii Dusseldorf

***TGP, TGO, colinesterază, G-GT, glicemie, colesterol (total, HDL, LDL), calciu, fosfor, fosfataza alcalină

NOTĂ:

Monitorizarea copiilor și adulților cu boală Gaucher se face semestrial in centrele județene nominalizate și anual în Centrul Național de Expertiză pentru Boli Lizozomale de la Spitalului de Urgență pentru Copii Cluj-Napoca.

VI.Prescriptori: medicul din specialitatea gastroenterologie, hematologie, și pediatrie.

DCI: PLERIXAFOR

Indicație

În asociere cu G-CSF (factor de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite) pentru creșterea mobilizării de celule stem hematopoietice în sângele periferic pentru recoltarea în vederea transplantului autolog ulterior la pacienții cu limfom și mielom multiplu ai căror celule se mobilizează greu.

Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Doza recomandată de plerixafor este de 0,24 mg/kg și zi. Trebuie administrată prin injecție subcutanată cu 6 - 11 ore înainte de inițierea fiecărei afereze, după administrarea în prealabil, timp de 4 zile, a factorului de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite (G-CSF). Având în vedere creșterea expunerii odată cu creșterea greutății corporale, doza de plerixafor nu trebuie să depășească 40 mg pe zi.

Se administrează timp de 2 - 4 (și până la 7) zile consecutive.

Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

- Efecte hematologice
 - Hiperleucocitoză

Administrarea de plerixafor în asociere cu G-CSF crește numărul de leucocite circulante, precum și populațiile de celule stem hematopoietice. În timpul tratamentului trebuie monitorizat numărul leucocitelor din sânge. Administrarea la pacienții cu numărul de neutrofile din sângele periferic peste $50 \times 10^9/l$ trebuie efectuată pe baza evaluării clinice.

- Trombocitopenie

Trombocitopenia este o complicație cunoscută a aferezei și a fost observată la pacienții tratați cu plerixafor. Numărul de plachete trebuie monitorizat la toți pacienții tratați și supuși aferezei.

- Reacții alergice

Plerixafor a fost mai puțin frecvent asociat cu potențiale reacții sistemice legate de injectarea subcutanată, cum sunt urticarie, tumefacție periorbitală, dispnee sau hipoxie. Simptomele au răspuns la tratament (de exemplu cu antihistaminice, corticosteroizi, hidratare sau oxigen suplimentar) sau s-au remis spontan. Trebuie luate măsuri de precauție adecvate din cauza riscului de apariție a acestor reacții.

- Reacții vasovagale

După injectarea subcutanată, pot apărea reacții vasovagale, hipotensiune arterială ortostatică și/sau sincopă. Trebuie luate măsuri de precauție adecvate din cauza riscului de apariție a acestor reacții.

- Splenomegalie

Posibilitatea ca plerixaforul în asociere cu G-CSF să provoace mărirea splinei nu poate fi exclusă. Din cauza apariției foarte rare a rupturilor de splină după administrarea de G-CSF, persoanele tratate cu plerixafor în asociere cu G-CSF, care raportează dureri abdominale superioare stângi și/sau dureri scapulare sau în umăr trebuie evaluate din punct de vedere al integrității splinei.

- Sodiu

Mozobil conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) pe doză, adică practic "nu conține sodiu".

Criterii de excludere din tratament

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

Prescriptori: medicii din specialitățile hematologie sau oncologie medicală, după caz.

DCI: SAPROPTERINUM

Criterii de includere:

- Pacienți adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 4 ani sau peste, cu diagnostic de hiperfenilalaninemiei (HFA) cu fenilcetonurie (FCU), care au fost identificați că răspund la un astfel de tratament.
- Pacienți adulți, adolescent și copii de toate vârstele cu diagnostic de hiperfenilalaninemiei (HFA) cu deficit de tetrahidrobiopterină (BH4) care au fost identificați că răspund la un astfel de tratament.

TRATAMENT (doze, mod de administrare, ajustarea dozelor, perioada de tratament)

În timpul administrării sapropterinei, este necesară monitorizarea activă a ingestiei de fenilalanină din dietă, precum și a ingestiei totale de proteine, pentru a asigura un control adecvat al concentrației plasmatice de fenilalanină și echilibrul nutrițional.

Deoarece HFA determinată fie de FCU, fie de deficitul de BH4, este o afecțiune cronică, odată ce se demonstrează răspunsul la tratament, se recomandă administrarea ca tratament de lungă durată.

FCU

Doza de inițiere a tratamentului cu sapropterina la pacienții adulți, adolescenți și copii cu FCU este de 10 mg/kg, o dată pe zi. Doza se poate ajusta, de obicei între 5 și 20 mg/kg/zi, pentru a obține și menține concentrațiile plasmatice adecvate de fenilalanină, recomandate de medic.

Deficitul de BH4

Doza de inițiere a tratamentului la pacienții adulți, adolescenți și copii cu deficit de BH4 este de 2 până la 5 mg/kg greutate corporală, o dată pe zi. Doza poate fi ajustată până la 20 mg/kg și zi.

Ajustarea dozei

Doza zilnică calculată pe baza greutății corporale trebuie rotunjită până la cel mai apropiat multiplu de 100. De exemplu, o doză zilnică calculată de 401 mg până la 450 mg trebuie rotunjită descrescător la 400 mg. O doză calculată de 451 mg până la 499 mg trebuie rotunjită crescător până la 500 mg.

Este posibil să fie necesar să se împartă doza zilnică totală în 2 sau 3 prize, repartizate de-a lungul zilei, pentru a optimiza efectul terapeutic.

MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (PARAMETRII CLINICO-PARACLINICI ȘI PERIODICITATE)

Concentrațiile plasmatice ale fenilalaninei trebuie determinate înainte de inițierea tratamentului, la o săptămână după începerea tratamentului cu doza de inițiere recomandată și săptămânal timp de peste o lună la fiecare ajustare a dozei.

Un răspuns satisfăcător este definit ca o reducere $\geq 30\%$ a concentrațiilor plasmatice de fenilalanină sau atingerea obiectivelor terapeutice cu privire la concentrațiile plasmatice de fenilalanină definite pentru fiecare pacient în parte de către medicul curant. Pacienții care nu vor atinge acest nivel de răspuns în timpul perioadei test de o lună, trebuie considerați ca non-responsivi.

Evaluări clinice regulate (monitorizarea concentrațiilor plasmatice de fenilalanină și tirozină, a aportului nutrițional și a dezvoltării psihomotorii).

Criterii de excludere

non-responsivi

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

Prescriptori: medici din specialitatea diabet, nutriție și boli metabolice, medici din specialitatea pediatrie din unitățile sanitare nominalizate pentru derularea programului. Tratamentul se poate acorda doar prin farmaciile cu circuit închis ale unităților sanitare care derulează acest program

DCI: INSULINUM LISPRO

Insulina lispro este un analog de insulină cu profil al activității care este foarte asemănător cu acela al unei insuline bazale (NPH) pe o perioadă de aproximativ 15 ore. Insulina lispro este constituit din suspensie de protamină a insulinei lispro. Un ml conține 100 U (echivalent cu 3,5 mg) insulină lispro (de origine ADN recombinant produsă pe E.coli)

I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina lispro

Insulina lispro este indicat în tratamentul pacienților cu diabet zaharat care necesită insulină pentru menținerea homeostaziei glucozei.

II. Doze și mod de administrare:

1. Doza de Insulina lispro este individualizată și stabilită de către medic în concordanță cu necesitățile pacientului.

2. Insulina lispro se poate administra în asociere cu insulina lispro cu durată scurtă de acțiune. Insulina lispro trebuie administrat numai prin injectare subcutanată. Insulina lispro nu trebuie administrat intravenos.

3. Administrarea subcutanată trebuie făcută la nivelul brațelor, coapselor, feselor sau abdomenului. Utilizarea locurilor de injectare trebuie rotată, astfel încât același loc să nu fie folosit mai frecvent decât aproximativ o dată pe lună.

4. Insulina lispro are un profil al activității care este foarte asemănător cu acela al unei insuline bazale (NPH) pe o perioadă de aproximativ 15 ore. Ca și în cazul tuturor preparatelor de insulină, durata acțiunii Insulina lispro este în funcție de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatură și activitatea fizică.

III. Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după inițierea terapiei cu insulina lispro, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic și cu creșterea consecutivă a sensibilității la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutatei corporale, ale stilului de viață al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situații care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

Insuficiența renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacienților. La acești pacienți se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei și ajustarea dozelor de insulină lispro.

IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

Hipoglicemia

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Folosirea unor doze insuficiente sau întreruperea tratamentului, în special în diabetul zaharat insulino-dependent, poate determina hiperglicemie și cetoacidoză diabetică, stări patologice potențial letale.

O consecință farmacodinamică a acțiunii rapide a analogilor de insulină este faptul că o posibilă hipoglicemie se manifestă mai precoce după administrare decât în cazul insulinei umane solubile.

Schimbarea tipului sau mărcii de insulină administrată unui pacient cu un alt tip sau cu o altă marcă trebuie făcută numai sub supraveghere medicală strictă.

Administrarea insulinei lispro la copii sub 12 ani trebuie luată în considerare numai în cazul în care se așteaptă un beneficiu comparativ cu insulina obișnuită.

VI. Reacții adverse

Reacțiile adverse observate la pacienții care utilizează Insulina lispro sunt în principal dependente de doză și sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulină, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacție adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Alergia locală este frecventă. Lipodistrofia la locul injectării este mai puțin frecventă.

VII. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet, medici desemnați.”

DCI: INSULINUM ASPART

Insulina aspart forma premixată 30 este un analog premixat de insulină ce conține insulină aspart solubilă și protamină, insulină aspart cristalizată în raport de 30/70. 1 ml suspensie conține insulină aspart solubilă/ insulină aspart cristalizată cu protamină în raport de 30/70 (echivalent cu 3,5 mg) 100 unități.

Insulina aspart este produsă în *Saccharomyces cerevisiae*, prin tehnologie ADN recombinat

I. Criterii de includere

Adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 10 ani și peste, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

II. Doze și mod de administrare:

1. Insulina aspart forma premixată 30 poate fi administrată în monoterapie la pacienții cu diabet zaharat tip 2 sau în asociere cu medicamente antidiabetice orale pentru care este aprobată asocierea cu insulină, atunci când acele medicamente antidiabetice orale în monoterapie nu realizează un control glicemic satisfăcător. Când Insulina aspart forma premixată 30 se administrează o dată pe zi, iar doza este mai mare de 30 de unități, în general este recomandat să se împartă doza în două părți și să se efectueze două administrări.

2. La pacienții cu diabet zaharat tip 1, necesarul individual de insulină este cuprins obișnuit între 0,5 și 1,0 Unități/kg și zi și poate fi asigurat total sau parțial de Insulină aspart forma premixată 30. Doza de Insulină aspart forma premixată 30 se stabilește individual, în concordanță cu nevoile pacientului.

3. Insulina aspart forma premixată 30 prezintă un debut al acțiunii mai rapid decât insulina umană bifazică și trebuie administrată, în general, imediat înainte de masă. Când este necesar, Insulina aspart forma premixată 30 se poate administra la scurt timp după masă.

4. Insulina aspart forma premixată 30 se administrează numai subcutanat în coapsă sau peretele abdominal. Se poate administra, de asemenea, în regiunea fesieră sau deltoidiană. Locurile de injectare trebuie schimbate prin rotație în cadrul aceleiași regiuni. Ca și în cazul celorlalte insuline, durata acțiunii variază în funcție de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatură și activitatea fizică. Insulina aspart forma premixată 30 nu se administrează niciodată intravenos.

5. Insuficiența renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacientului.

6. Insulina aspart forma premixată 30 poate fi utilizată la copii și adolescenți începând de la vârsta de 10 ani în cazul în care insulina premixată este preferată. Pentru copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 9 ani datele clinice sunt limitate. Nu au fost efectuate studii cu Insulină aspart formă premixată 30 la copii cu vârsta sub 6 ani.

III. Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după inițierea terapiei cu insulina aspart, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic și cu creșterea consecutivă a sensibilității la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutateii corporale, ale stilului de viață al

pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situații care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Posologia inadecvată sau întreruperea tratamentului, îndeosebi în diabetul de tip 1 duce la hiperglicemie și cetoacidoză diabetică, condiții potențial letale.

Omiterea unei mese sau efortul fizic excesiv, neplanificat poate duce la hipoglicemie. Comparativ cu insulina umană bifazică, Insulina aspart forma premixată 30 poate avea un efect mai pronunțat de scădere a glicemiei până la 6 ore după injectare. În funcție de pacient, poate fi necesară compensarea acestui fenomen prin adaptarea dozei de insulină și/sau a aportului alimentar.

Insulina aspart forma premixată 30 se administrează strict în funcție de orarul meselor. De aceea, la pacienții cu afecțiuni concomitente sau tratați cu alte medicamente care pot întârzia absorbția alimentelor, trebuie avut în vedere debutul rapid al acțiunii.

Modificări ale concentrației, mărcii (producătorul), tipului, speciei și/sau metodei de fabricație) pot face necesară modificarea dozei. La pacienții tratați cu Insulina aspart forma premixată 30 poate fi necesară modificarea posologiei folosită în cazul insulinei lor uzuale. Dacă este necesară modificarea dozei, aceasta se poate face de la prima doză sau în timpul primelor săptămâni sau luni de tratament.

Experiența clinică privind folosirea insulinei aspart în timpul sarcinii este limitată. În timpul alăptării nu există restricții privind tratamentul cu Insulina aspart forma premixată 30. Tratamentul cu insulină al mamelor care alăptează nu prezintă risc pentru copil. Totuși, poate fi necesară ajustarea dozei de Insulină aspart forma premixată 30.

Asocierea Insulină aspart forma premixată 30 cu pioglitazonă trebuie avută în vedere numai după o evaluare clinică a riscului pacientului de dezvoltare a unor semne sau simptome de insuficiență cardiacă, surplus ponderal și edeme.

VI. Reacții adverse

Reacțiile adverse observate la pacienții care utilizează Insulina aspart forma premixată 30 sunt în principal dependente de doză și sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulină, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacție adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină și de aceea, pe durata intensificării dozajului, este necesară o atenție specială.

Reacțiile la locul de injectare includ eritem, inflamare, tumefacție și prurit . Cele mai multe reacții la locul de injectare sunt minore și tranzitorii, adică dispar în câteva zile, până la câteva săptămâni, pe parcursul tratamentului.

VII. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet, medici desemnați. ”

DCI INSULINUM GLULIZINA

Insulina glulizina este un analog de insulină umană cu acțiune rapidă produs prin tehnologia ADN-ului recombinant utilizând tulpini de *Escherichia coli*. Fiecare ml conține insulină glulizină 100 Unități (echivalent cu 3,49 mg)

I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina glulizina

Adulții și copii peste 6 ani cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

II. Doze și mod de administrare

1. Regimul de doze de Insulină glulizin trebuie ajustat individual.

2. Insulina glulizin trebuie utilizată în regimuri terapeutice care includ o insulină cu durată de acțiune intermediară sau lungă sau analogi de insulină bazală și poate fi utilizat în asociere cu antidiabetice orale.

3. Insulina glulizin trebuie administrată cu puțin timp (0 - 15 min) înainte de masă, în timpul mesei sau imediat după masă.

4. Insulina glulizin trebuie administrată subcutanat în peretele abdominal, coapsă sau mușchiul deltoid sau în perfuzie continuă în peretele abdominal. În cadrul aceleiași regiuni (abdomen, coapsă sau mușchi deltoid), locurile injectării și ale perfuzării trebuie alternate de la o injecție la alta. Viteza absorbției și, consecutiv, debutul și durata acțiunii, pot fi influențate de locul injectării, exercițiul fizic și alți factori. Injectarea subcutanată în peretele abdominal asigură o absorbție puțin mai rapidă decât de la nivelul altor locuri de injectare.

Insulina glulizin poate fi administrată intravenos. Administrarea pe această cale trebuie efectuată de către personalul medical

III. Monitorizarea tratamentului

În timpul tratamentului cu insulină se recomandă determinări repetate ale glicemiei prin automonitorizare cu scopul de a evita atât hiperglicemia cât și hipoglicemia. Hipoglicemia poate să apară ca rezultat al unui exces de activitate a insulinei comparativ cu aportul alimentar și consumul energetic. Nu sunt disponibile date specifice cu privire la supradozajul cu insulină glulizin.

IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Hipoglicemie

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Folosirea unor doze insuficiente sau întreruperea tratamentului, în special în diabetul zaharat insulino-dependent, poate determina hiperglicemie și cetoacidoză diabetică, stări patologice potențial letale. O consecință farmacodinamică a acțiunii rapide a analogilor de insulină este faptul că o posibilă hipoglicemie se manifestă mai precoce după administrare decât în cazul insulinei umane solubile. Trecerea unui pacient la un nou tip sau la o altă marcă de insulină trebuie făcută sub supraveghere medicală strictă. Dacă este utilizată asocierea cu pioglitazonă, pacienții trebuie supravegheați pentru identificarea de semne și simptome ale insuficienței cardiace, creștere în greutate și edeme.

Datele provenite din utilizarea insulinei glulizin la gravide sunt limitate .

VI. Reacții adverse

Reacțiile adverse observate la pacienții care utilizează Insulina glulizin sunt în principal dependente de doză și sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulină, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacție adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Reacțiile la locul de injectare includ eritem, inflamare, tumefacție și prurit la locul de injectare. Cele mai multe reacții la locul de injectare sunt minore și tranzitorii, adică dispar în câteva zile, până la câteva săptămâni, pe parcursul tratamentului.

VII. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet sau medici desemnați. ”

DCI: PIOGLITAZONUM

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

1. În monoterapie:

- la pacienții cu DZ tip 2 și insulinorezistență importantă, care nu tolerează metforminul sau la care este contraindicat, și la care valoarea HbA1c este $\geq 7\%$, deși măsurile de respectare a stilului de viață au fost aplicate și respectate de cel puțin 3 luni.

Insulinorezistență importantă este sugerată de:

- indice de masă corporală, în continuare IMC ≥ 30 kg/mp
- circumferința abdominală, în continuare CA > 94 cm la bărbați și > 80 cm la femei
- alte elemente ale sindromului metabolic.

2. În terapie orală dublă, în asociere cu:

- metformin, la pacienții cu glicemia insuficient controlată, după cel puțin 3 luni de respectare a indicațiilor de modificare a stilului de viață și de administrare a metforminului în doza maximă tolerată (valoarea HbA1c $\geq 7\%$)

- un derivat de sulfoniluree la pacienții care prezintă intoleranță la metformin sau pentru care metforminul este contraindicat, glicemia fiind insuficient controlată, deși măsurile de respectare a stilului de viață și administrarea unui derivat de sulfoniluree, în doză maximă tolerată, au fost aplicate de cel puțin 3 luni. (valoarea HbA1c $\geq 7\%$).

3. În terapie orală triplă

- la pacienții cu DZ tip 2 și insulinorezistență importantă la care, după cel puțin 3 luni de respectare a indicațiilor de modificare a stilului de viață și de administrare a metforminului în asociere cu derivați de sulfoniluree, în doze maxime tolerate, valoarea HbA1c $\geq 7\%$.

4. Pioglitazona este, de asemenea, indicată în combinație cu insulină, la pacienții cu DZ tip 2 și insulinorezistență importantă, care nu tolerează metforminul sau la care este contraindicat și la care HbA1c este $\geq 7\%$, în ciuda măsurilor de modificare a stilului de viață și a administrării unei insulinoterapii în doze adecvate, pe o perioadă de minim 3 luni.

II. Doze

Pioglitazona: 15 - 30 mg/zi și, în caz de neatingere a țintei după 3 luni (HbA1c $< 7\%$), doza se poate crește la 45 mg/zi.

În asocierea cu insulină, doza curentă de insulină poate fi păstrată după inițierea tratamentului cu pioglitazonă. Dacă pacienții raportează hipoglicemie, doza de insulină trebuie scăzută.

III. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

1. Pacientul va fi monitorizat. Eficiența terapiei trebuie evaluată la intervale regulate, de 1 - 3 luni.

2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficiența acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a jeun și postprandiale (acolo unde este posibil, și a HbA1c).

3. Schemele terapeutice instituite vor fi menținute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic și sunt de folos la obținerea și menținerea echilibrului metabolic în țintele propuse. La rezultate similare (în termenii țăintelor terapeutice și ai calității vieții pacientului) vor fi menținute schemele terapeutice cu un raport cost-eficiență cât mai bun.

4. După atingerea și menținerea țintelor terapeutice se va testa posibilitatea menținerii acestora în condițiile reducerii dozelor: se va testa doza minimă eficientă.

IV. Contraindicații

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- insuficiență cardiacă sau istoric de insuficiență cardiacă (stadiile NYHA I până la IV)
- insuficiență hepatică
- cetoacidoză diabetică
- neoplasm de vezică urinară confirmat în prezent sau antecedente de neoplasm de vezică urinară
- hematurie macroscopică neinvestigată
- boala cardiacă ischemică.

V. Precauții

Retenția hidrică și insuficiență cardiacă .

Monitorizarea funcției hepatice .

Tulburări oculare .

Creșterea greutatei corporale: greutatea pacientului trebuie determinată periodic.

Anemia .

Hipoglicemia .

Tulburări osoase.

Nu se vor folosi tiazolidindione la pacienții dializați.

Comprimatele de pioglitazonă conțin lactoză și de aceea nu trebuie administrate la pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză.

VII. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: Inițierea se face de către medicii diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

DCI: ACIDUM TIOCTICUM (ALFA-LIPOICUM)

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Acidul alfa-lipoic este indicat pentru tratamentul tulburărilor senzitive din polineuropatia diabetică.

II. Doze și mod de administrare

La adulți, în cazul tulburărilor senzitive din polineuropatie diabetică, doza recomandată este de 600 mg acid alfa-lipoic pe zi.

Modul și durata de administrare

Medicamentul poate fi administrat independent de mese, cu suficient lichid.

(Deoarece acidul alfa-lipoic interacționează cu alimentele, se recomandă administrarea medicamentului a jeun, pentru a îmbunătăți absorbția).

Deoarece polineuropatia diabetică este o boală cronică, poate fi necesar tratament cronic. Decizia asupra fiecărui caz trebuie să aparțină medicului care tratează pacientul.

III. Contraindicații

Acidul alfa-lipoic este contraindicat la pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la acid alfa-lipoic sau la oricare dintre excipienții produsului.

IV. Atenționări și precauții speciale

La copii și adolescenți nu se recomandă tratamentul cu acidul alfa-lipoic, deoarece nu există experiență clinică pentru aceste grupe de vârstă. Deoarece nu sunt disponibile date cu privire la siguranța administrării acidului alfa-lipoic în timpul sarcinii, se recomandă ca pacienta, după apariția sarcinii, să nu continue să utilizeze acidul alfa-lipoic decât la recomandarea medicului. Nu se cunoaște dacă acidul alfa-lipoic se excretă în laptele matern. De aceea, acidul alfa-lipoic nu trebuie administrat niciodată în timpul alăptării.

Interacțiuni cu alte produse medicamentoase, alte interacțiuni

Nu se poate exclude faptul că administrarea concomitentă a acidului alfa-lipoic poate diminua efectul cisplatinei. Efectul insulinei și antidiabeticelor orale de scădere a glicemiei crescute, poate fi potențat. De aceea, se recomandă un control glicemic repetat, mai ales la începutul terapiei cu acid alfa-lipoic. În cazuri izolate, poate fi necesară scăderea dozei de insulină, respectiv de antidiabetice orale, pentru a evita apariția hipoglicemiilor.

În timpul tratamentului cu acidul alfa-lipoic este contraindicat consumul de alcool etilic, deoarece alcoolul etilic și metaboliții acestuia scad efectul terapeutic al acidului alfa-lipoic.

V. Reacții adverse

Până în prezent nu s-au raportat reacții adverse după administrarea de preparate medicamentoase care conțin acid alfa-lipoic. Totuși, reacțiile adverse care sunt cunoscute că apar după administrare intravenoasă nu poate fi exclusă cu certitudine în relația administrării acestor comprimate filmate. Ocazional, după administrarea rapidă în perfuzie pot să apară cefalee, dispnee, care ulterior dispar spontan. La locul de puncție sau sistemic, pot să apară reacții alergice cu urticarie și erupții cutanate locale sau chiar șoc. În cazuri izolate, după administrarea intravenoasă a medicamentului, s-au observat crampe musculare, diplopie, purpură și trombocitopatii. În cazuri izolate, datorită creșterii utilizării glucozei, pot să apară hipoglicemii.

VI. PRESCRIPTORI

Inițierea terapiei se face de către medicii din specialitatea **diabet zaharat, nutriție și boli metabolice** și/sau medici cu **competență/atestat în diabet și/sau medici din specialitatea neurologie**; continuarea terapiei se poate face și de către **medicii de familie** în doza și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

DCI: SITAGLIPTINUM

I. Criterii de includere în tratamentul specific

tratamentul diabetului zaharat de tip 2:

- la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, pentru îmbunătățirea controlului glicemic, în asociere cu metformin, când dieta și exercițiul fizic plus metforminul doza maximă tolerată nu realizează un control glicemic adecvat
- la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, pentru îmbunătățirea controlului glicemic, în asociere cu o sulfoniluree, când dieta și exercițiul fizic plus sulfonilureea în monoterapie la doza maximă tolerată nu realizează un control glicemic adecvat și când metforminul nu poate fi utilizat datorită contraindicațiilor sau intoleranței.
- la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, pentru îmbunătățirea controlului glicemic, în asociere cu o sulfoniluree și metformin, când dieta și exercițiul fizic plus terapia duală cu aceste medicamente nu realizează un control glicemic adecvat.
- la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, în asociere cu agonisți PPAR γ când dieta și exercițiul fizic plus agonisții PPAR γ în monoterapie nu realizează un control glicemic adecvat.
- la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 sub formă de terapie adăugată tratamentului cu insulină (cu sau fără metformin), când dieta și exercițiul fizic plus doza stabilă de insulină nu realizează un control glicemic adecvat.

II. Doze și mod de administrare

Doza de sitagliptină este de 100 mg, o dată pe zi. Se menține doza de metformin sau de agonist PPAR γ , iar sitagliptina se administrează concomitent. În cazul în care sitagliptina este administrat în asociere cu o sulfoniluree sau insulină, trebuie avută în vedere utilizarea unei doze mai mici de sulfoniluree, pentru a diminua riscul hipoglicemiei. În cazul în care este omisă o doză de sitagliptină, aceasta trebuie administrată imediat după ce pacientul își amintește. Nu trebuie administrată o doză dublă în aceeași zi.

III. Monitorizarea tratamentului:

- de către specialistul diabetolog, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici;
- clinic: toleranța individuală, indicii antropometrici, semne/simptome de reacție alergică, semne/simptome de hipoglicemie, examen clinic complet;
- paraclinic: parametri de echilibru metabolic (glicemie a-jeun și postprandială în funcție de fiecare caz în parte, HbA1c la inițierea tratamentului și la 3 luni, ulterior la schimbarea dozelor sau a schemei de tratament), parametri funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

1. Generale Inhibitorii DPP 4 nu trebuie utilizați la pacienți cu diabet zaharat tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.
2. Hipoglicemia în cazul utilizării în asociere cu un alt antidiabetic oral. În studiile clinice în care s-au administrat inhibitorii DPP-4 în monoterapie și în asociere cu medicamente care nu sunt cunoscute ca determinând hipoglicemie (de exemplu, metformin sau pioglitazonă), frecvența apariției hipoglicemiilor a fost similară cu cele raportate la

pacienții la care s-a administrat placebo. În cazul asocierii inhibitorilor DPP-4(sitagliptina) cu sulfonilureice se impune reducerea dozei de sulfoniluree.

3. Pacienții cu insuficiență renală : Nu este necesară ajustarea dozei de sitagliptina la pacienții cu insuficiență renală ușoară(clearance al creatininei [ClCr] > 50 ml/min). La pacienții cu insuficiență renală moderată ([ClCr] >30 pana la < 50 ml/min) doza de sitagliptină este de 50 mg/zi. La pacienții cu insuficiență renală severă ([ClCr] <30 ml/min) sau cu boală renală în stadiul terminal necesitând hemodializă sau dializă peritoneală doza de sitagliptina este de 25 mg/zi , tratamentul poate fi administrat indiferent de momentul dializei.

4. Pacienți cu insuficiență hepatică : Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Sitagliptina nu a fost evaluată la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

5.Pancreatita acută : utilizarea inhibitorilor DPP-4 a fost asociată cu riscul de a dezvolta pancreatită acută.Pacienții trebuie informați despre simptomul caracteristic al pancreatitei acute :durere abdominală severă,persistentă.Remisiunea pancreatitei a fost observată după întreruperea administrării de sitagliptin (cu sau fără tratament de susținere).Dacă se suspectează pancreatita, sitagliptinul și alte medicamente potențial suspecte ,trebuie întrerupte;dacă pancreatita acută este confirmată ,tratamentul cu sitagliptin nu trebuie reluat.Se recomandă prudență la pacienții cu antecedente de pancreatită.

6. Copii și adolescenți : Inhibitorii DPP-4 nu sunt recomandați la copii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea medicamentului.

7. Sarcina și alăptarea : Nu există date adecvate privind utilizarea inhibitorilor DPP- 4 la femeile gravide și în cursul alăptării.

VI. Efecte adverse:

- cefalee;

- susceptibilitate crescută pentru infecții la nivelul căilor aeriene superioare.

VII. Întreruperea tratamentului: decizia de intrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu gliptine va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de catre un specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: Inițierea se face de către medicii diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet iar continuarea se poate face și de către medicii desemnati conform prevederilor legale in vigoare, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

DCI: INSULINUM DETEMIR

Insulina detemir este un analog de insulină cu acțiune prelungită utilizat ca insulină bazală. 1 ml soluție conține insulină detemir 100 unități (echivalent la 14,2 mg). Insulina detemir este produsă pe *Saccharomyces cerevisiae* prin tehnologie ADN recombinant.

I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulină detemir

Adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 1 an sau peste, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

II. Doze și mod de administrare:

1. Insulina detemir poate fi utilizat în monoterapie ca insulină bazală sau în combinație cu o insulină bolus. De asemenea poate fi utilizat în combinație cu medicamente antidiabetice orale și/sau agoniști de receptor GLP-1. În situațiile în care insulina detemir este administrată în combinație cu medicamente antidiabetice orale sau este adăugată la agoniști de receptor GLP-1, se recomandă să fie administrată o dată pe zi.

2. Când se utilizează ca parte a unei terapii insulinice de tip bazal-bolus, insulina detemir trebuie administrată o dată sau de două ori pe zi, în concordanță cu necesitățile pacientului. Doza de insulină detemir trebuie ajustată individual. La pacienții care necesită două doze zilnice pentru optimizarea controlului glicemiei, doza de seară poate fi administrată seara sau înainte de culcare.

Insulina detemir se administrează doar subcutanat. NU trebuie administrată intravenos, deoarece poate determina hipoglicemie severă. Administrarea intramusculară trebuie de asemenea, evitată. Insulina detemir nu trebuie utilizată în pompele de perfuzare a insulinei.

3. Se administrează subcutanat prin injectare în peretele abdominal, coapsă, braț, regiunea deltoidiană sau în regiunea gluteală. Locurile de injectare trebuie întotdeauna schimbate în cadrul aceleiași regiuni anatomice pentru a evita lipodistrofia. Durata de acțiune variază în funcție de doză, locul de injectare, fluxul sanguin, temperatură și nivelul activității fizice.

4. Înlocuirea altor insuline cu acțiune prelungită sau intermediară cu Insulina detemir, poate necesita ajustarea dozei și a momentului administrării. Ca în cazul tuturor insulinelor, monitorizarea atentă a glicemiei este recomandată în timpul înlocuirii și în timpul primelor săptămâni după aceasta.

4. Poate fi necesară ajustarea tratamentului antidiabetic concomitent (doza și/sau momentul administrării antidiabeticelor orale sau a insulinelor cu acțiune scurtă/rapidă asociate).

5. Insulina detemir poate fi administrată la pacienții vârstnici, cu vârsta ≥ 65 de ani. Conform Rezumatului Caracteristicilor Produsului, la vârstnici și la pacienții cu afectare renală sau hepatică, monitorizarea glicemiei trebuie intensificată și dozele de insulină detemir ajustate în funcție de necesitățile individuale.

III. Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după inițierea terapiei cu insulină detemir, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic și cu creșterea consecutivă a sensibilității la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară,

de exemplu, în caz de modificări ale greutateii corporale, ale stilului de viață al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situații care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la insulina detemir sau la oricare dintre excipienți

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

1. Insulina detemir nu trebuie administrată intravenos, deoarece aceasta poate determina hipoglicemii severe. Trebuie evitată administrarea intramusculară.

2. Dacă insulina detemir este amestecată cu alte preparate insulinice, profilul de acțiune al uneia sau al ambelor componente se va modifica. Amestecarea insulinei detemir cu analogi de insulină cu acțiune rapidă, de exemplu insulina aspart, are ca rezultat un profil de acțiune cu un efect maxim mai scăzut și mai întârziat comparativ cu cel al injectării separate. De aceea, amestecarea insulinei cu acțiune rapidă și a Insulinei detemir trebuie evitată.

3. Sarcina și alăptarea. Tratamentul cu insulină detemir poate fi luat în considerare în timpul sarcinii, dar trebuie evaluat orice potențial beneficiu comparativ cu posibilitatea creșterii riscului unui rezultat nedorit al sarcinii. Datele de siguranță colectate după punerea pe piață a produsului nu au arătat reacții adverse generate de insulina detemir asupra sarcinii și nici malformații sau toxicitate fetală/neonatală.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă insulina detemir se excretă în laptele uman, Nu sunt anticipate efecte metabolice ale insulinei detemir pentru nou-născuți/copii alăptați deoarece insulina detemir este o peptidă care se transformă în aminoacizi în tractul gastrointestinal uman. Femeile care alăptează pot necesita ajustarea dozei de insulină și a dietei.

.

VI. Reacții adverse

Reacțiile adverse observate la pacienții care utilizează Insulină detemir sunt în principal dependente de doză și datorate efectului farmacologic al insulinei. Hipoglicemia este o reacție adversă frecventă. Poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Reacțiile la locul de injectare sunt întâlnite mai frecvent în timpul tratamentului cu Insulină detemir, decât în timpul tratamentului cu insulină umană. Aceste reacții includ eritem, inflamare, contuzie, tumefacție și prurit la locul de injectare. Cele mai multe reacții la locul de injectare sunt minore și tranzitorii, adică dispar în câteva zile, până la câteva săptămâni, pe parcursul tratamentului.

VII. Întreruperea tratamentului : decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet, medici desemnați. ”

DCI: INSULINUM GLARGINE

Insulina glargin este un analog de insulină umană cu durată lungă de acțiune produs prin tehnologia ADN-ului recombinant pe tulpini de *Escherichia coli*.

Insulina glargin se poate prezenta sub forma insulina glargin 100 unitati/ml (echivalent cu 3,64 mg) inovativ sau biosimilar si insulina glargin 300 unitati/ml (echivalent cu 10,91 mg).

I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulină glargin

Insulina glargin este indicată pentru adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani sau peste, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

Insulina glargin 300 unități/ml este indicată pentru tratamentul diabetului zaharat la adulți. Siguranța și eficacitatea insulinei glargin 300 unități/ml la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite.

II. Doze și mod de administrare

1. Insulina glargin trebuie administrată o dată pe zi, oricând în timpul zilei, însă la aceeași oră în fiecare zi. Dozele și momentul administrării insulinei glargin trebuie adaptate individual. La pacienții cu diabet zaharat tip 2, insulina glargin poate fi administrată și în asociere cu antidiabetice orale.

2. Stabilirea dozei de insulină și a algoritmului de ajustare al acesteia se va face de către medicul specialist diabetolog pentru fiecare pacient în parte în funcție de necesarul de insulină stabilit pe baza evaluării clinico-biochimice, a obiectivelor de tratament stabilite și a prezenței concomitente și a altor măsuri terapeutice.

3. Insulina glargin se administrează pe cale subcutanată, prin injectare la nivelul peretelui abdominal, regiunii deltoidiene sau a coapsei.

Locurile de injectare din cadrul unei regiuni de injectare aleasă trebuie alternate de la o injecție la alta.

4. Insulina glargin nu trebuie administrată intravenos. Durata prelungită de acțiune a Insulinei glargin este dependentă de injectarea sa în țesutul subcutanat. Administrarea intravenoasă a dozei uzuale subcutanate poate determina hipoglicemie severă.

III. Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după inițierea terapiei cu insulină glargin, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic și cu creșterea consecutivă a sensibilității la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutății corporale, ale stilului de viață al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situații care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la insulina glargin sau la oricare dintre excipienți.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

La pacienții cu insuficiență hepatică sau la pacienții cu insuficiență renală moderată/severă.

Sarcina și alăptarea. Pentru insulina glargin nu sunt disponibile date clinice din studii controlate privind utilizarea sa la în cursul sarcinii și alăptării.

Utilizarea insulinei glargin poate fi luată în considerare în timpul sarcinii, dacă este necesar din punct de vedere clinic.

Dacă este utilizată asocierea cu pioglitazonă, pacienții trebuie supravegheați pentru identificarea de semne și simptome ale insuficienței cardiace, creștere în greutate și edeme.

VI. Reacții adverse

Hipoglicemia, în general cea mai frecventă reacție adversă la tratamentul cu insulină, poate să apară dacă doza de insulină este prea mare în raport cu necesarul de insulină. Momentul apariției hipoglicemiei depinde de profilul de acțiune al insulinelor utilizate și, de aceea, se modifică atunci când se schimbă regimul terapeutic.

Reacții la locul injectării. Aceste reacții includ eritem, durere, prurit, urticarie, edem sau inflamație. Cele mai multe reacții minore la insuline la nivelul locului de administrare se remit, de regulă, în decurs de câteva zile până la câteva săptămâni.

VII. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alți medici specialiști cu competență în diabet sau medici desemnați. ”

DCI: COMBINAȚII (PIOGLITAZONUM + METFORMIN)

Substanța activă: fiecare comprimat conține pioglitazonă 15 mg (sub formă de clorhidrat) și clorhidrat de metformină 850 mg.

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Combinația este indicată pentru tratamentul pacienților cu diabet zaharat de tip 2, mai ales al celor supraponderali, care nu pot obține un control suficient al glicemiei numai cu doza maxim tolerată de metformină administrată pe cale orală.

II. Doze și mod de administrare

1. Doza obișnuită de Combinație este de 30 mg/zi pioglitazonă plus 1700 mg/zi clorhidrat de metformină (această doză se obține cu un comprimat de Combinație 15 mg/850 mg, administrat de două ori pe zi). Înainte ca pacientului să i se administreze Combinația trebuie luată în considerare creșterea treptată a dozei de pioglitazonă (adăugată dozei optime de metformină). Dacă este adecvat din punct de vedere clinic, se poate lua în considerare trecerea directă de la monoterapia cu metformină la Combinație.

2. Administrarea de Combinație în timpul mesei sau imediat după aceea poate reduce simptomele gastrointestinale asociate cu metformină.

III. Contraindicații

Combinația este contraindicată la pacienții cu:

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți
- Insuficiență cardiacă sau antecedente de insuficiență cardiacă (stadiile NYHA de la I la IV)
- Boală cronică sau acută, care ar putea determina hipoxie tisulară, cum ar fi insuficiență cardiacă sau respiratorie, infarct miocardic recent, șoc
- Insuficiență hepatică
- Intoxicație acută cu alcool, alcoolism
- Cetoacidoză diabetică sau precomă diabetică
- Insuficiență sau disfuncție renală (clearance-ul creatininei < 60 ml/min). - Afecțiuni acute cu potențial de deteriorare a funcției renale, cum ar fi:
 - Deshidratare
 - Infecție severă
 - Șoc
- Administrare intravasculară de substanțe de contrast cu iod
- Alăptare

IV. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

1. Pacientul va fi monitorizat. Eficiența terapiei trebuie probată la intervale regulate de 1 - 3 luni.

2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficiența acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a jeun și postprandială (acolo unde este posibil și a HbA1c).

3. Schemele terapeutice instituite vor fi menținute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic și sunt de folos la obținerea și menținerea echilibrului metabolic în țintele propuse). La rezultate similare (în termenii țăintelor terapeutice și ai calității vieții

pacientului) vor fi menținute schemele terapeutice cu un raport cost-eficiență cât mai bun.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

1. Acidoza lactică
2. Funcția renală
3. Intervenția chirurgicală
4. Administrarea unei substanțe de contrast care conține iod
5. Retenția de lichide și insuficiență cardiacă
6. Monitorizarea funcției hepatice
7. Creșterea în greutate
8. Hipoglicemia
9. Tulburările oculare
10. Ovarele polichistice
11. Altele
12. Riscul de fractură trebuie avut în vedere în cazul femeilor cărora li se administrează pioglitazonă în cadrul unui tratament pe perioadă îndelungată.
13. Combinația nu trebuie utilizat în timpul sarcinii și la femeile aflate în perioada fertilă care nu folosesc metode de contracepție. Nu se cunoaște dacă alăptarea determină expunerea copilului mic la medicament. De aceea, combinația nu trebuie utilizată de către femeile care alăptează.

VI. Reacții adverse

Nu s-au efectuat studii clinice terapeutice cu Combinația comprimate; cu toate acestea, s-a demonstrat bioechivalența Combinației, constând din administrarea concomitentă de pioglitazonă și metformină. Reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității: tulburări hematologice și limfatice (anemie), tulburări oculare, tulburări gastro-intestinale, tulburări metabolice și de nutriție (creștere în greutate) tulburări musculo-scheletale și ale țesutului conjunctiv (artralgie) tulburări renale și ale căilor urinare (hematurie)

VII. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: Inițierea se face de către medicii diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

DCI: EXENATIDUM

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

A. Exenatida este indicată în tratamentul diabetului zaharat tip 2, la pacienții adulți cu vârsta peste 18 ani și peste, în asociere cu metformină și/sau cu derivați de sulfoniluree, la pacienții care nu au realizat control glicemic adecvat, în asociere cu alte medicamente hipoglicemizante, când terapia folosită, împreună cu dieta și exercițiul fizic nu asigură un bun control glicemic.

1. în terapia dublă în asociere cu:

- metformina, la pacienții cu glicemia insuficient controlată, după cel puțin 3 luni de respectare a indicațiilor de modificare a stilului de viață și de administrare a metforminului în doza maximă tolerată (valoarea HbA1c > 7%)

- un derivat de sulfoniluree la pacienții care prezintă intoleranța la metformină sau pentru care metformina este contraindicată, glicemia fiind insuficient controlată deși măsurile de respectare a stilului de viață și administrarea unui derivat de sulfoniluree, în doza maximă tolerată au fost aplicate de cel puțin 3 luni. (valoarea HbA1c > 7%).

2. în terapia triplă:

- la pacienți cu DZ tip 2 la care, după cel puțin 3 luni de respectare a indicațiilor de

modificare a stilului de viață și de administrare a metforminului în asociere cu derivați de sulfoniluree, în doze maxime tolerate, valoarea HbA1c > 7%.

B. Exenatida este indicată în tratamentul diabetului zaharat tip 2 ca tratament adjuvant la insulină bazală, cu sau fără metformin și/ sau pioglitazonă la adulții la care nu s-a obținut un control glicemic adecvat cu aceste medicamente.

II. Doze și mod de administrare

Tratamentul cu EXENATIDA poate fi inițiat:

- Cu 5 μg exenatidă per doză, administrate de două ori pe zi (în continuare BID), timp de cel puțin o lună, pentru a îmbunătăți tolerabilitatea. Ulterior, doza de exenatidă poate fi crescută la 10 μg BID pentru forma cu administrare zilnică pentru a îmbunătăți și mai mult controlul glicemic.

- sau, în funcție de profilul pacientului, medicul poate opta pentru forma cu eliberare prelungită de 2 mg cu administrare săptămânală.

EXENATIDA se poate administra oricând în perioada de 60 minute dinaintea mesei de dimineață și de seară (sau a celor două mese principale ale zilei, separate printr-un interval de aproximativ 6 ore sau mai mult).

EXENATIDA nu trebuie administrată după mese. Dacă o injecție a fost omisă, tratamentul trebuie continuat cu următoarea doză programată.

Exista și varianta cu administrare săptămânală / eliberare prelungită a 2mg de exenatidă.

Administrarea se face în aceeași zi din săptămână.

Fiecare doză trebuie administrată ca injecție subcutanată în coapsă, abdomen sau partea superioară a brațului.

III. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

1. Pacientul va fi monitorizat. Eficiența terapiei trebuie probată periodic, după minim 3 luni de tratament.

2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficiența acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a-jeun și postprandială (acolo unde este posibil și a HbA1c).

3. Schemele terapeutice instituite vor fi menținute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic și sunt de folos la obținerea și menținerea echilibrului metabolic în țintele propuse). La rezultate similare (în termenii țăintelor terapeutice și ai calității vieții pacientului) vor fi menținute schemele terapeutice cu un raport cost-eficiență cât mai bun.

IV. Contraindicații

1. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

2. EXENATIDA nu trebuie utilizat la pacienții cu diabet zaharat tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

V. Precauții

1. La pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei 50-80 ml/min), nu este necesară ajustarea dozajului EXENATIDA. La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance al creatininei: 30-50 ml/min), creșterea dozei de la 5 μg la 10 μg trebuie aplicată conservator. EXENATIDA nu este recomandat la pacienții cu nefropatii în stadiu terminal sau cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min)

2. Pacienți cu insuficiență hepatică - La pacienții cu insuficiență hepatică nu este necesară ajustarea dozajului EXENATIDA

3. Copii și adolescenți - Nu există experiență la copii și la adolescenți sub 18 ani.

4. Nu există date adecvate rezultate din utilizarea EXENATIDA la femeile gravide

5. Hipoglicemia - Atunci când se adaugă exenatida la terapia existentă cu metformină, poate fi continuată administrarea dozei curente de metformină, deoarece nu seanticipează risc crescut de hipoglicemie, în comparație cu administrarea metforminei înmonoterapie. Atunci când exenatida se adaugă la terapia cu sulfoniluree, trebuie luatăîn considerare reducerea dozei de sulfoniluree, pentru a reduce riscul de hipoglicemie.

6. Doza de EXENATIDA nu necesită ajustări de la o zi la alta în funcție de glicemia automonitorizată. Cu toate acestea,auto-monitorizarea glicemiei poate deveni necesară,pentru ajustarea dozei sulfonilureelor.

7. EXENATIDA nu trebuie utilizat la pacienții cu diabet zaharat tip 2 care necesită insulinoterapie din cauza insuficienței celulelor beta.

8. Injectarea intravenoasă sau intramusculară a EXENATIDA nu este recomandată.

VI. Reacții adverse

Tulburari gastro-intestinale. Reacția adversă cea mai frecvent raportată a fost greața.

Odată cu continuarea tratamentului, frecvența și severitatea tulburarilor gastrointestinale au scăzut la majoritatea pacienților.

Reacțiile la locul injectării. De regulă, aceste reacții au fost de ușoare și nu au dus la
întreruperea administrării EXENATIDEI

VII. Întreruperea tratamentului: decizia de intrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în functie de indicații și contraindicații de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: Inițierea se face de către medicii diabetologi, alți medici specialiști cucompetența în diabet in baza protocolului terapeutic iar continuarea sepoate face și de către medicii desemnati conform prevederilor legale in vigoare, îndozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

DCI: INSULINUM LISPRO

Insulina lispro forma premixată 25 este un analog premixat de insulină constituit din soluție de insulină lispro 25% și suspensie de protamină a insulinei lispro 75%. - Un ml conține 100 U (echivalent cu 3,5 mg) insulină lispro (de origine ADN recombinant produsă pe E.coli).

Insulina lispro forma premixată 50 este un analog premixat de insulină constituit din soluție de insulină lispro 50% și suspensie de protamină a insulinei lispro 50%. - Un ml conține 100 U (echivalent cu 3,5 mg) insulină lispro (de origine ADN recombinant produsă pe E.coli).

I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulină lispro formele premixate

Insulina lispro formele premixate 25 și 50 sunt indicate pentru tratamentul pacienților cu diabet zaharat care necesită insulină pentru menținerea homeostaziei glucozei. Administrarea la copii sub 12 ani trebuie luată în considerare numai în cazul în care se așteaptă un beneficiu comparativ cu insulina obișnuită.

II. Doze și mod de administrare

1. Doza de Insulină lispro este individualizată și stabilită de către medic în concordanță cu necesitățile pacientului.

2. Insulina lispro forma premixată 25 și forma premixată 50 trebuie administrate numai prin injectare subcutanată. După administrarea subcutanată se observă debutul rapid și atingerea precoce a activității maxime. Aceasta permite ca Insulina lispro forma premixată 25 și forma premixată 50 să poată fi administrate foarte aproape de momentul mesei. Ca și în cazul tuturor preparatelor de insulină, durata acțiunii Insulinei lispro formă premixată 25 sau 50, este în funcție de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatură și activitatea fizică.

V. Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după inițierea terapiei cu insulina lispro forma premixată 25 sau 50, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic și cu creșterea consecutivă a sensibilității la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutateii corporale, ale stilului de viață al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situații care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

Insuficiența renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacienților. La acești pacienți se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei și ajustarea dozelor de insulină lispro formă premixată.

IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

Hipoglicemia

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Folosirea unor doze insuficiente sau întreruperea tratamentului, în special în diabetul zaharat insulino-dependent, poate determina hiperglicemie și cetoacidoză diabetică, stări patologice potențial letale.

O consecință farmacodinamică a acțiunii rapide a analogilor de insulină este faptul că o posibilă hipoglicemie se manifestă mai precoce după administrare decât în cazul insulinei umane solubile. Schimbarea tipului sau mărcii de insulină administrată unui pacient cu un alt tip sau cu o altă marcă trebuie făcută numai sub supraveghere medicală strictă.

Administrarea insulinei lispro mixată (25/50) la copii sub 12 ani trebuie luată în considerare numai în cazul în care se așteaptă un beneficiu comparativ cu insulina obișnuită.

Dacă este utilizată asocierea cu pioglitazonă, pacienții trebuie supravegheați pentru identificarea de semne și simptome ale insuficienței cardiace, creștere în greutate și edeme.

VI. Reacții adverse

Reacțiile adverse observate la pacienții care utilizează Insulina lispro sunt în principal dependente de doză și sunt datorate efectului farmacologic al insulinei., hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacție adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Alergia locală este frecventă. Lipodistrofia la locul injectării este mai puțin frecventă.

VII. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alți medici specialiști cu competență în diabet, medici desemnați. ”

DCI: AGLUCOSIDASUM ALFA

I. Definiție

Boala Pompe (glicogenoza tip II) este o boală monogenică (cu transmitere autozomal recesivă) a metabolismului glicogenului, datorată deficitului unei hidrolaze acide lizozomale, alfa-glucozidaza, care determină acumulare consecutivă de glicogen în toate țesuturile indivizilor afectați. A fost descrisă în urmă cu 50 ani.

Frecvența este diferit raportată în diferite zone geografice, estimarea medie fiind de 1/40.000.

II. Forme clinice

Boala se manifestă printr-un spectru clinic, care are în comun miopatia, de severitate variabilă, dar diferă prin vârsta de debut, implicarea altor organe și severitatea evoluției.

Cea mai severă este forma clasică (generalizată, infantilă), cu debut precoce la vârsta de sugar, caracterizată prin: cardiomegalie, hepatomegalie, hipotonie, cu evoluție infaustă înaintea vârstei de 2 ani, prin insuficiență cardio-respiratorie.

Boala Pompe poate debuta și după vârsta de sugar ("late-onset"), în copilărie, adolescență (forma juvenilă) sau chiar la vârsta de adult (din a doua până în a șasea decadă de vârstă) - forma adultă, în care este afectată, în mod esențial, musculatura scheletică, de obicei fără suferință cardiacă. Evoluția este, în general, lent progresivă (mai rapidă la cei cu debut la vârsta mai mică), conducând la invaliditate și - prin afectare musculară proximală - la insuficiență respiratorie.

Acumularea de glicogen este masivă la nivelul cordului, musculaturii scheletice și în ficat în forma generalizată și este mai redusă și limitată de obicei la musculatura scheletică în forma cu debut tardiv.

Criteriile diagnostice sunt nespecifice și specifice.

• Criteriile nespecifice:

- clinic:

- pentru forma infantilă: hipotonie musculară extremă, cardiomegalie, hepatomegalie și macroglosie (raportate la: 96%; 95%; 82% și respectiv 62% dintre pacienți), cu debut la sugar sau cel târziu până la 2 ani;

- pentru forma juvenilă: hipotonie musculară, cardiomegalie, hepatomegalie și macroglosie (raportate la: 100%; 6%; 29% și respectiv 8% dintre pacienți, cu debut între 1 - 15 ani;

- pentru forma adultă: miopatia, hepatomegalia și macroglosia (raportate la: 100%; 4% și respectiv 4% dintre pacienți), cu debut după vârsta de 15 ani.

- EMG: traseu de tip miogen;

- Ecocardiografie; EKG;

- ecografie hepatică (volum hepatic);

- probe funcționale respiratorii (la vârsta la care este posibil);
- enzime serice: PCK, TGP, TGO cu valori crescute;
- biopsia musculară: conținut crescut de glicogen.

• **Criterii specifice**

- enzimatic: dozarea alfa-glucozidazei în leucocite (sau: fibroblaști, țesut muscular). Valoarea acesteia la pacienții cu forma infantilă este practic nulă; la cei cu debut tardiv, se situează de obicei sub 20% din valoarea martorilor;
- molecular: analiza ADN pentru decelarea mutațiilor la nivelul genei α -glucozidazei (localizată pe 17q; 20 exoni). Criteriul molecular nu este obligatoriu pentru diagnostic.

III. Tratamentul specific al bolii Pompe, recent disponibil, este un tratament de substituție enzimatică cu aglucosidasum alfa (preparat comercial Myozyme).

Posologia recomandată este de 20 mg/kg/doză, în perfuzie i.v., la 2 săptămâni interval.

IV. Criteriul de includere în tratament:

- pacienți simptomatici cu diagnostic confirmat specific (enzimatic); acesta nefiind posibil deocamdată în țara noastră, se stabilește prin colaborarea cu laboratoare de profil din străinătate.

V. Monitorizarea tratamentului

- examen fizic;
- enzime musculare;
- ecocardiografie, EKG, ecografie hepatică;
- probe funcționale respiratorii (la vârsta la care este posibilă efectuarea acestora);
- chestionare de autoevaluare a calității vieții (la vârsta la care este posibil sau prin informații furnizate de părinți).

Singurul pacient din țara noastră cu glicogenoză tip II (late-onset), diagnosticat specific, este monitorizat în Centrul de Patologie Genetică din Clinica Pediatrie I Cluj.

VI. Criterii de excludere din tratament

- efecte adverse severe ale terapiei: dispnee, tahicardie, dureri precordiale (foarte rare de altfel) sau angioedem (excepțional semnalat);
- lipsa de complianță la tratament.

VII. Prescriptori: medici în specialitatea: Pediatrie, Genetică Medicală, Medicină Internă, Neurologie

PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN DIABETUL ZAHARAT

Diabetul zaharat definește o tulburare metabolică care poate avea etiopatogenie multiplă, caracterizată prin modificări ale metabolismului glucidic, lipidic și proteic, rezultate din deficiența în insulinosecreție, insulinorezistență sau ambele și care are ca element de definire până în prezent valoarea glicemiei. (OMS-1999).

Clasificarea etiologică a diabetului zaharat (DZ)

Diabet Zaharat tip 1
• autoimun
• idiopatic
Diabet Zaharat tip 2
• cu predominanța insulinorezistenței asociată cu deficit relativ de insulină
• cu predominanța deficitului secretor asociat cu insulinorezistență
Alte tipuri specifice de diabet zaharat (rare)
Diabet Gestațional (cu debut sau diagnosticat în cursul sarcinii)

CLASIFICAREA ETIOLOGICĂ ȘI STADIALĂ A DIABETULUI

Stadii evolutive	Normoglicemie	Hiperglicemie			
Tipuri de diabet	Glicoreglare normală	Alterarea toleranței la gluc. Glicemie bazală modificată	Diabet zaharat		
			Nu necesită insulină	Necesită insulină pentru control	Necesită insulină pentru supraviețuire
DZ tip 1	<-----	-----	----->		

DZ tip 2	<----->	-----	----->	
Alte tipuri specifice	<----->	-----	----->	
Diabet gestațional	<----->	-----	----->	

Întreaga lume se confruntă cu o pandemie de diabet zaharat tip 2, datorată occidentalizării modului de viață, îmbătrânirii populației, urbanizării, care au drept consecințe modificări ale alimentației, adoptarea unui stil de viață sedentar și dezvoltarea obezității. Prevalența DZ diferă semnificativ în funcție de populația studiată, vârstă, sex, statutul socio-economic și stilul de viață. Predicțiile pentru anul 2025 sunt îngrijorătoare și conform aprecierilor ADA, prevalența DZ va atinge 9%.

Obiectivul protocolului este de a recomanda diabetologilor criteriile cele mai avantajoase din punct de vedere financiar și care păstrează în același timp calitatea îngrijirii persoanelor cu diabet zaharat (DZ). Deoarece insulina este utilizată în tratamentul ambelor tipuri de DZ, în cuprinsul protocolului se fac referințe la utilizarea insulinei atât în DZ de tip 2, cât și în DZ de tip 1.

DZ tip 2 este caracterizat prin insuficiența beta-celulară progresivă, rezistență la insulină și creșterea producției hepatice de glucoză. Diferitele modalități terapeutice reflectă atât acest caracter progresiv cât și heterogenitatea bolii rezultată, între altele, din asocierea în cote-părți diferite ale acestor defecte patogenetice principale.

Protocolul sugerează modalități generale de abordare terapeutică (farmacologice și nefarmacologice) în DZ nou descoperit, precum și pe parcursul istoriei naturale a bolii.

Țintele terapeutice sunt cele menționate în ghidurile IDF, ADA și EASD. Aplicarea lor va fi însă individualizată în funcție de situația clinică, vârstă, prezența comorbidităților și de speranța de viață.

Tratamentul nefarmacologic

Scop: modificarea stilului de viață.

Se bazează pe educație medicală terapeutică, vizând în principal dietoterapia și efortul fizic.

Tratamentul nefarmacologic este menținut obligatoriu pe tot parcursul bolii.

Poate fi încercat, ca unică modalitate terapeutică, doar la pacienții cu forme ușoare de DZ (de exemplu la pacienții la care după 3 luni de terapie cu metformin, în doze minime, se ating țintele terapeutice).

Tratamentul farmacologic

Antidiabetice orale:

- în monoterapie
- în terapie combinată

Insulinoterapia

Antidiabeticele orale

1. Monoterapia

Biguanidele sunt prima opțiune terapeutică, de la dg. DZ.

În cazul în care pacientul prezintă intoleranță la biguanide și are $IMC < 30 \text{ kg/m}^2$ se indică monoterapie cu sulfonilureice.

Inițial dozele de biguanide vor fi mici, cu posibilitatea creșterii ulterioare, în funcție de toleranță și răspuns.

Eficiența tratamentului se evaluează la 1 - 3 luni.

Dacă nu se obțin țintele terapeutice, în condițiile complianței la tratament și regim alimentar, se poate trece la terapie combinată. În privința acesteia, prima opțiune este un sulfonilureic.

2. Terapia orală combinată

Se instituie când:

a. monoterapia orală este inefficientă

b. la pacienți cu DZ tip 2 nou descoperit, cu glicemie a jeun $\geq 240 \text{ mg/dL}$, dar $< 300 \text{ mg/dL}$ (corpi cetonic urinari absenți) și/sau $HbA1c \geq 9,0\%$ dar $< 10,5\%$:

- BMI $\geq 25 \text{ Kg/m}^2$:

biguanide asociate cu sulfonilureice sau tiazolidindione. Dozele vor fi titrate, în funcție de răspunsul glicemic, eventual până la atingerea dozelor "maximale".

În cazul în care, sub tratament cu doze maxime în terapie combinată dublă, țintele glicemice nu pot fi atinse sau menținute (la pacient compliant), este indicată instituirea insulinoterapiei sau asocierea triplă de ADO.

- BMI $< 25 \text{ Kg/m}^2$:

dacă simptomatologia nu este pregnantă, se poate institui tratamentul combinat: Sulfonilureic + biguanid până la atingerea dozelor maxime.

Dacă simptomatologia hiperglicemică este pregnantă (sete, poliurie) și se însoțește de scădere ponderală, se poate opta pentru insulinoterapie (de preferat, dar nu obligator, insulină rapidă în trei prize, inițial). Ulterior, pe parcursul spitalizării tratamentul se poate individualiza prin adoptarea schemei de tratament cu insulină care servește cel mai bine sănătatea și calitatea vieții pacientului, sau se poate tenta farmacoterapia orală, dacă sunt premise de succes.

În funcție de comorbidități, contraidicații sau intoleranța la ADO, se poate opta de la început pentru tratament cu insulină.

c. glicemia a jeun ≥ 300 mg/dL și/sau HbA1c $\geq 10,5\%$. În această situație de obicei spitalizarea este necesară și, cel puțin inițial, se impune tratamentul cu insulină. În funcție de evoluția ulterioară (echilibrare metabolică rapidă, necesar de insulină în scădere) se poate încerca înlocuirea insulinoterapiei cu farmacoterapie orală.

3. Insulinoterapia

Conform UKPDS, în momentul diagnosticului, pacienții cu DZ tip 2 prezintă o reducere cu 50% a funcției beta-celulare. Ulterior, funcția beta-celulară continuă să scadă progresiv cu o rată de aproximativ 4% pe an. În consecință, mai devreme sau mai târziu, un procent important al bolnavilor cu DZ tip 2 devin insulinonecesitanți.

În funcție de anumite stări sau comorbidități, insulinoterapia este indicată în:

- sarcină și lactație, intervenții chirurgicale, boli hepatice sau renale într-o fază evolutivă avansată, stări acute severe.

- pacienții care nu tolerează ADO sau au contraindicații la ADO
- la pacienții cu terapie orală în doze maxime care, în pofida complianței la tratament, nu pot atinge țintele terapeutice.

- la pacienții cu DZ tip 2 nou descoperit cu glicemia a jeun ≥ 300 mg/dL și/sau HbA1c $> 10,5\%$.

- la pacienții care, în lipsa altor comorbidități, prezintă scădere ponderală progresivă.

- când medicul curant consideră oportun acest lucru.

Inițierea insulinoterapiei

Opțiunile obișnuite sunt:

- insulină bazală: se folosește insulina intermediară sau cu durată de acțiune prelungită (24 ore)

- insulină bifazică

- asociere de insulină bazală cu insulină prandială (cu acțiune rapidă sau scurtă)

La pacienții cu insuficiență secundară a terapiei cu ADO, de obicei vârstnici, schema cea mai des utilizată constă în insulină bazală (insulină intermediară sau insulină cu durată lungă de acțiune) administrată la culcare (8 - 10 unități inițial) asociată cu ADO în cursul zilei. Dozele de insulină se titrează pentru obținerea unei glicemii a jeun < 110 mg/dL în sângele capilar sau < 125 mg/dL în plasma venoasă.

În cazul în care pacientul nu are o secreție suficientă de insulină endogenă pentru a menține euglicemia în cursul zilei, se trece la tratament cu 2 injecții pe zi de insulină intermediară bazală sau premixată (bifazică) sau la o schemă cu injecții multiple de insulină.

Țintele terapeutice vor fi adaptate în funcție de speranța de viață, de comorbidități, de posibilitățile pacientului de automonitorizare și control.

ȚINTELE GLICEMICE

IDF

	Risc scăzut	Risc arterial	Risc microvascular
HbA1c	<= 6,5%	> 6,5%	> 7,5%
Glicemia a jeun și preprandial: (plasma venoasă) mg/dl	< 110	>= 110	> 125
Glicemia în sânge			
Capilar (mg/dl) a jeun:	< 100	>= 100	>= 110
postprandial:	< 135	>= 135	> 160

ADA

HbA1c (similar DCCT): < 7,0%
Glicemie capilară preprandială: 90 - 130 mg/dl
Glicemie capilară postprandială: < 180 mg/dl

RECOMANDĂRI

1. Pacientul va fi monitorizat. Eficiența terapiei trebuie urmărită la intervale regulate, prin determinarea glicemiei bazale, glicemiei postprandiale, HbA1c.

2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficiența acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a jeun și postprandială (acolo unde este posibil și a HbA1c).

3. Schemele terapeutice instituite vor fi menținute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic și sunt de folos la obținerea și menținerea echilibrului metabolic în țintele propuse.

4. La rezultate similare (în termenii țăintelor terapeutice și ai calității vieții pacientului) vor fi menținute schemele terapeutice cu un raport eficiență-cost cât mai bun.

5. După atingerea și menținerea țăintelor terapeutice se va testa posibilitatea menținerii acestora în condițiile reducerii dozelor: se va testa doza minimă eficientă.

6. De regulă, tratamentul DZ tip 2 trebuie început cu metformin.

7. Tripla asociere de ADO se va folosi doar în cazuri bine selectate, preferându-se introducerea, în caz de eșec al dublei asocieri de ADO, precoce a insulinoterapiei.

8. Beneficiile specifice ale sulfonilureicelor se datorează și altor efecte, independente de puterea lor hipoglicemiantă. Deoarece hipoglicemia este mai puțin frecventă în cursul tratamentului cu gliquidona, glipizid, gliclazid sau glimepirid (comparativ cu tratamentul cu glibenclamid), acestea prezintă un avantaj terapeutic la pacienții vârstnici, vulnerabili la hipoglicemie, cu insuficiență renală moderată (clearance la creatinină > 60 mg/dl) și cu risc cardiovascular crescut (nu împiedică preconditionarea ischemică).

9. Gliquidona, fiind lipsită de eliminare renală, și glipizida pot fi administrate la pacienții cu insuficiență renală cronică moderată.

10. Tratamentul cu sulfonilureice va fi nuanțat în funcție de situațiile în care preparate specifice oferă anumite avantaje terapeutice. Dacă criteriul efectului hipoglicemiant este determinant în alegerea sulfonilureicului, atunci se va opta pentru preparatul care, la aceeași potență, are prețul cel mai redus.

11. Repaglinida, fiind un regulator al glicemiei postprandiale, este indicat la persoanele cu HbA1c < 8.5% - 9,0% deoarece la această categorie de pacienți hiperglicemia postprandială este principalul contributor la creșterea HbA1c. În cadrul acestei categorii vor fi selectați cei la care modul de viață nu le permite un număr fix de mese zilnice și un orar regulat al lor.

12. Tiazolidindionele (TZD): în monoterapie pot fi administrate în terapia persoanelor cu DZ tip 2, supraponderali, cu stigmatul sindromului metabolic, care au intoleranță la biguanide (sau contraindicații) și la care nu există contraindicații pentru TZD. De asemenea, pot fi administrate în asociere cu biguanide dacă monoterapia cu biguanide nu duce la atingerea țăintelor terapeutice, în cazurile indicate. Prezentăm protocol separat.

13. Inhibitorii dipeptidil peptidazei 4 (DPP-4) ameliorează controlul glicemic prin medierea creșterii valorilor hormonilor endogeni activi. Hormonii endogeni, care includ peptidul 1 glucagon-like (PGL-1) și polipeptidul insulinitrop dependent de glucoză (PIG), sunt eliberați din intestin pe tot parcursul zilei, iar concentrațiile lor cresc ca răspuns la ingestia de alimente. Acești hormoni fac parte dintr-un sistem endogen implicat în reglarea fiziologică a homeostaziei glucozei. Când concentrațiile glucozei în sânge sunt normale sau crescute, PGL-1 și PIG cresc sinteza și eliberarea insulinei din celulele beta pancreatice, prin căi de semnalizare intracelulară care implică AMP-ul ciclic. Tratamentul cu PGL-1 sau cu inhibitori ai DPP-4 pe modele animale de diabet zaharat tip 2 a demonstrat îmbunătățirea răspunsului celulelor beta la glucoză și stimularea biosintezei și eliberării insulinei. În cazul unor concentrații mai mari de insulină, preluarea glucozei în țesuturi este crescută. În plus, PGL-1 reduce secreția de glucagon din celulele alfa pancreatice. Concentrațiile reduse de glucagon, împreună cu concentrațiile mai mari de insulină, duc la o producție hepatică mai redusă de glucoză, determinând scăderea glicemiei. Efectele PGL-1 și PIG sunt dependente de glucoză, astfel încât atunci când concentrațiile glucozei în sânge sunt mici nu se observă stimularea eliberării de insulină și supresia secreției de glucagon de către PGL-1. Atât pentru PGL-1 cât și pentru PIG, stimularea eliberării de insulină este intensificată atunci când glucoza crește peste concentrațiile normale. În plus, PGL-1 nu afectează răspunsul normal al glucagonului la hipoglicemie. Activitatea PGL-1 și PIG este limitată de enzima DPP-4, care hidrolizează rapid hormonii endogeni în metaboliți inactivi. Inhibitorii dipeptidil peptidazei 4 împiedică hidroliza hormonilor endogeni de către DPP-4, crescând astfel concentrațiile plasmatice ale formelor active de PGL-1 și PIG. Prin creșterea valorilor hormonilor endogeni activi, inhibitorii dipeptidil peptidazei 4 crește eliberarea de insulină și scade valorile de glucagon, într-un mod dependent de glucoză. La pacienții cu diabet zaharat tip 2 cu hiperglicemie, aceste modificări ale valorilor insulinei și glucagonului determină scăderea hemoglobinei A_{1c} (HbA_{1c}) și scăderea glicemiei a jeun și postprandiale. Prezentăm protocol separat.

14. Exenatida este un mimetic al incretinei care manifestă câteva acțiuni antihiperglicemice ale peptidei 1 asemănătoare glucagonului (GLP-1). Secvența de aminoacizi a exenatidei se suprapune parțial cu cea a GLP-1 uman. S-a demonstrat că exenatida activează în vitro receptorul uman GLP-1 mecanismul de acțiune fiind mediat de AMP ciclic și/sau de alte căi intracelulare de semnalizare. Exenatida crește, în mod dependent de glucoză, secreția de insulină din celulele pancreatice beta. Pe măsură ce concentrațiile sanguine ale glucozei scad, secreția de insulină se reduce. Atunci când exenatida a fost utilizată în asociere numai cu metformina, nu s-a observat creșterea incidenței hipoglicemiei față de asocierea placebo cu metformină, ceea ce s-ar putea datora acestui mecanism insulinitrop dependent de glucoză. Exenatida suprimă secreția de glucagon, despre care se știe că este inadecvat

crescută în diabetul tip 2. Concentrațiile de glucagon mai mici duc la scăderea producției hepatice de glucoză. Cu toate acestea, exenatida nu alterează răspunsul glucagonic normal și alte răspunsuri hormonale la hipoglicemie. Exenatida încetinește golirea stomacului, reducând, astfel, rata cu care apare în circulație glucoza derivată din alimentele ingerate. Prezentăm protocol separat.

Analogii de insulină

Tratamentul diabetului zaharat cu insuline umane este nefiziologic atât datorită profilului farmacocinetic al acestor insuline cât și datorită căii de administrare a insulinei (subcutanat). Astfel, toate preparatele de insulină umană presupun administrare preprandială de la minim cu 15 minute - 45 minute în funcție de preparat, interval adesea nerespectat de către pacient, fapt ce diminuează conveniența și complianța la tratament, cu consecințe negative asupra controlului metabolic. De asemenea, variabilitatea, riscul crescut de hipoglicemie (în special nocturnă) și câștigul ponderal sunt neajunsuri ale tratamentului cu insulină umană, care împiedică tratamentul "agresiv" în vederea obținerii țintelor glicemice.

Cu scopul depășirii acestor limitări ale insulinelor umane, au fost dezvoltati și lansați analogii de insulină, care după profilul lor de acțiune sunt: rapizi (prandiali), bazali și premixați (cu acțiune duală).

Analogii de insulină cu acțiune rapidă (Humalog, NovoRapid, Apidra), indiferent de locul injectării subcutanate au o absorbție mai rapidă, o concentrație maximă crescută instalată rapid și o durată de acțiune mai scurtă în comparație cu insulina rapidă umană.

Ca atare, oricare analog rapid trebuie administrat, în general, imediat înainte de masă, iar atunci când este necesar, administrarea poate fi imediat după masă.

De asemenea controlul glicemiei post-prandiale este îmbunătățit cu risc scăzut de hipoglicemie (în special severă și nocturnă).

Analogii de insulină bazală (Lantus, Levemir) oferă controlul glicemiei bazale pe o durată de 24 de ore, fără vârf pronunțat de acțiune. Variabilitatea și riscul de hipoglicemie sunt scăzute în comparație cu insulinele umane bazale. Ambii analogi bazali pot fi folosiți atât în tipul 1 de diabet cât și în tipul 2 (atât în combinație cu ADO cât și ca parte a unei scheme bazal-bolus). Pentru insulina Levemir, avantajul asupra câștigului ponderal a fost demonstrat constant în studiile din diabetul zaharat tip 1 cât și 2.

Analogii premixați de insulină, cu acțiune duală (Humalog Mix 25, 50 și NovoMix 30) conțin atât analogul rapid (lispro și respectiv aspart) în amestecuri fixe de 25, 50 și respectiv 30% alături de insulina cu acțiune prelungită. Prezența analogului rapid (lispro și respectiv aspart) determină debutul rapid, cu concentrația maximă atinsă rapid, permițând administrarea mai aproape de masă (între 0 și 10 minute înainte/după masă) iar componenta prelungită asigură o durată de acțiune de 24 de ore, mimând cele 2 faze insulinosecreției fiziologice. Și acești analogi premixați pot fi folosiți atât în tipul 1 de diabet cât și în tipul 2 (cu sau fără ADO în combinație).

Inițierea insulinoterapiei cu analogi de insulina

Inițierea insulinoterapiei cu analogi de insulină atât în diabetul zaharat tip 1 cât și cel tip 2 de face de către medicul diabetolog în urma deciziei acestuia, bazată pe evaluarea complexă a persoanei cu diabet zaharat.

Schimbarea tratamentului insulinic cu insulină umană cu analog de insulină se face de către medicul diabetolog și este recomandat a se realiza în următoarele situații:

1. Orice persoană cu diabet zaharat la care **echilibrul metabolic** nu este obținut, în ciuda unui stil de viață adecvat (dietă, exercițiu fizic) și a unei compliance crescute la tratament.
2. **Variabilitate glicemică** crescută în pofida unui stil de viață adecvat și constant.
3. **Hipoglicemii** recurente sau asimptomatice în ciuda unui stil de viață adecvat (dietă, exercițiu fizic).
4. **Stil de viață activ, neregulat:** copii, adolescenți, adulți care prin natura activității lor au acest stil de viață activ, neregulat.

Indicații specifice (conform RCP) ale analogilor de insulină la grupuri populaționale speciale sau la anumite grupe de vârstă

1. Copii, adolescenți: NovoRapid de la ≥ 2 ani, Humalog, Lantus, Levemir de la ≥ 6 ani, Humalog NPL ≥ 12 ani. În cazul în care este preferată mixtura de analog, NovoMix 30 ≥ 10 ani Humalog Mix 25, Humalog Mix %0 ≥ 12 ani
2. Sarcina: NovoRapid, Humalog, Humalog Mix 25, 50, Humalog NPL
3. Alăptare: NovoRapid, Humalog, Humalog Mix 25, 50, Humalog NPL NovoMix 30
4. Obezitate: Levemir

5. Insuficiență renală, insuficiență hepatică asociată: NovoRapid, Humalog, Humalog Mix 25, 50, Humalog NPL

ALTE RECOMANDĂRI

1. Eficiența terapiei va fi evaluată periodic, la 3 luni sau ori de câte ori este nevoie. Dacă după 3 luni nu există ameliorări semnificative, se evaluează stilul de viață și, dacă este necesar, se trece la o etapă superioară de tratament. Dacă la 3 luni există o tendință de ameliorare a controlului metabolic, se întărește educația și se continuă etapa terapeutică.

2. Schemele terapeutice vor fi menținute numai dacă-și demonstrează superioritatea (cost-eficiență, calitatea vieții).

Protocoale terapeutice pentru analogii de insulină cu acțiune rapidă

Protocol terapeutic pentru INSULINA LISPRO (Humalog)

Humalog este un analog de insulină cu acțiune scurtă. Un ml conține 100 U (echivalent cu 3,5 mg) insulina lispro (de origine ADN recombinant produsă pe E.coli).

I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina lispro

Adulți, copii, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină. De asemenea, Humalog este indicat pentru stabilizarea inițială a diabetului zaharat.

Datele de la un număr mare de sarcini expuse nu evidențiază nici o reacție adversă a insulinei lispro asupra sarcinii sau asupra sănătății fătului/nou-născutului.

II. Doze și mod de administrare:

1. Doza de Humalog este individualizată și stabilită de către medic în concordanță cu necesitățile pacientului.

2. Humalog se administrează subcutanat, la nivelul brațelor, coapselor, feselor sau abdomenului. Utilizarea locurilor de injectare trebuie rotată, astfel încât să nu se folosească același loc mai frecvent decât aproximativ o dată pe lună. Administrat subcutanat, Humalog își exercită efectul rapid și are o durată mai mică de acțiune (2 până la 5

ore), comparativ cu insulina solubilă. Acest debut rapid al acțiunii permite ca o injecție de Humalog să se administreze foarte aproape în timp de momentul mesei. Debutul mai rapid al acțiunii în comparație cu insulina umană solubilă se menține indiferent de locul injectării. Ca și în cazul tuturor preparatelor de insulină, durata acțiunii Humalog este în funcție de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatura și activitatea fizică. Humalog poate fi utilizat în perfuzie continuă subcutanată cu insulina (PCSI) în pompe adecvate pentru perfuzia de insulină.

3. Humalog poate să fie administrat intravenos, de exemplu pentru controlul glicemiei în timpul cetoacidozei, bolilor acute sau în perioadele intra- și postoperatorii.

III. Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după inițierea terapiei cu insulina lispro, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic și cu creșterea consecutivă a sensibilității la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutății corporale, ale stilului de viață al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situații care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

Insuficiența renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacienților. La acești pacienți se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei și ajustarea dozelor de insulină lispro.

IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

Hipoglicemia

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Folosirea unor doze insuficiente sau întreruperea tratamentului, în special în diabetul zaharat insulino-dependent, poate determina hiperglicemie și cetoacidoză diabetică, stări patologice potențial letale.

O consecință farmacodinamică a acțiunii rapide a analogilor de insulină este faptul că o posibilă hipoglicemie se manifestă mai precoce după administrare decât în cazul insulinei umane solubile.

Schimbarea tipului sau mărcii de insulină administrată unui pacient cu un alt tip sau cu o altă marcă trebuie făcută numai sub supraveghere medicală strictă.

VI. Reacții adverse

Reacțiile adverse observate la pacienții care utilizează Humalog sunt în principal dependente de doză și sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulină, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacție adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Alergia locală este frecventă. Lipodistrofia la locul injectării este mai puțin frecventă.

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet, medici desemnați.

Protocol terapeutic pentru INSULINA ASPART (NovoRapid)

NovoRapid este un analog de insulină cu acțiune scurtă. O unitate de insulină aspart (obținută prin tehnologie ADN recombinant pe *Saccharomyces cerevisiae*) corespunde la 6 nmol, 0,035 mg de insulină aspart bază anhidră.

I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulină aspart

Adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani sau peste, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină. NovoRapid (insulină aspart) poate fi utilizat în timpul sarcinii. În timpul alăptării nu există restricții privind tratamentul cu NovoRapid. Tratamentul cu insulină al mamelor care alăptează nu prezintă risc pentru copil.

II. Doze și mod de administrare:

1. Doza de NovoRapid este individualizată și stabilită de către medic în concordanță cu necesitățile pacientului. De regulă, NovoRapid trebuie utilizat în asociere cu insuline cu acțiune intermediară sau prelungită injectate cel puțin o dată pe zi. În mod obișnuit, necesarul individual de insulina pentru adulți și copii este de 0,5 - 1,0 U/kg și zi. În tratamentul corelat cu mesele, 50 - 70% din necesarul de insulină poate fi asigurat de NovoRapid, iar restul de o insulină cu acțiune intermediară sau prelungită.

2. NovoRapid are un debut mai rapid și o durată mai scurtă a acțiunii decât insulina umană solubilă. Datorită debutului său rapid, NovoRapid trebuie administrat, în general, imediat înainte de masă. Atunci când este necesar, NovoRapid poate fi administrat imediat după masă.

3. NovoRapid se administrează subcutanat, la nivelul abdomenului, coapsei, în regiunile deltoidiană sau gluteală. Locurile de injectare trebuie schimbate prin rotație în cadrul aceleiași regiuni anatomice. Atunci când se injectează subcutanat în peretele abdominal, debutul acțiunii va fi la 10 - 20 minute de la injectare. Efectul maxim se manifestă între 1 și 3 ore de la administrare. Durata acțiunii este de 3 - 5 ore. Ca și în cazul celorlalte insuline, durata acțiunii variază în funcție de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatură și activitatea fizică. Ca și în cazul altor insuline, administrarea subcutanată la nivelul peretelui abdominal asigură o absorbție mai rapidă decât din alte locuri de injectare. Totuși, indiferent de locul injectării, debutul acțiunii este mai rapid decât pentru insulina umană solubilă. NovoRapid poate fi utilizat în perfuzie continuă subcutanată cu insulina (PCSI) în pompe adecvate pentru perfuzia de insulină. PCSI trebuie administrată în peretele abdominal.

4. De asemenea, dacă este necesar, NovoRapid poate fi administrat intravenos de către personal medical de specialitate.

IV. Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după inițierea terapiei cu insulină aspart, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic și cu creșterea consecutivă a sensibilității la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutateii corporale, ale stilului de viață al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situații care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

Insuficiența renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacienților. La acești pacienți se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei și ajustarea dozelor de insulină aspart.

IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Folosirea unor doze insuficiente sau întreruperea tratamentului, în special în diabetul zaharat insulino-dependent, poate determina hiperglicemie și cetoacidoză diabetică, stări patologice potențial letale.

O consecință farmacodinamică a acțiunii rapide a analogilor de insulină este faptul că o posibilă hipoglicemie se manifestă mai precoce după administrare decât în cazul insulinei umane solubile.

Schimbarea tipului sau mărcii de insulină administrată unui pacient cu un alt tip sau cu o altă marcă trebuie făcută numai sub supraveghere medicală strictă. La pacienții care utilizează NovoRapid poate fi necesară creșterea frecvenței administrărilor sau o modificare a dozelor față de insulinele folosite obișnuit. Dacă este necesară ajustarea dozelor, aceasta poate fi făcută la primele doze sau în primele săptămâni sau luni de tratament.

Nu au fost efectuate studii la copii cu vârsta sub 2 ani.

VI. Reacții adverse

Reacțiile adverse observate la pacienții care utilizează NovoRapid sunt în principal dependente de doză și sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulina, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacție adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Reacțiile la locul de injectare includ eritem, inflamare, tumefacție și prurit la locul de injectare. Cele mai multe reacții la locul de injectare sunt minore și tranzitorii, adică dispar în câteva zile, până la câteva săptămâni, pe parcursul tratamentului.

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet, medici desemnați.

Protocol terapeutic pentru INSULINA GLULIZINA (Apidra(R))

Insulina glulizina (Apidra(R)) este un analog de insulină umană cu acțiune rapidă produs prin tehnologia ADN-ului recombinant utilizând tulpini de Escherichia coli. Fiecare ml conține insulină glulizină 100 Unități (echivalent cu 3,49 mg)

I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina glulizina - Apidra(R)

Adulți cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

II. Doze și mod de administrare

1. Regimul de doze de Apidra trebuie ajustat individual.
2. Apidra(R) trebuie utilizat în regimuri terapeutice care includ o insulină cu durată de acțiune intermediară sau lungă sau analogi de insulină bazală și poate fi utilizat în asociere cu antidiabetice orale.
3. Apidra trebuie administrat cu puțin timp (0 - 15 min) înainte de masă sau imediat după masă.
4. Apidra trebuie administrată subcutanat în peretele abdominal, coapsă sau mușchiul deltoid sau în perfuzie continuă în peretele abdominal. În cadrul aceleiași regiuni (abdomen, coapsă sau mușchi deltoid), locurile injectării și ale perfuzării trebuie alternate de la o injecție la alta. Viteza absorbției și, consecutiv, debutul și durata acțiunii, pot fi influențate de locul injectării, exercițiul fizic și alți factori. Injectarea subcutanată în peretele abdominal asigură o absorbție puțin mai rapidă decât de la nivelul altor locuri de injectare.

II. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

În timpul tratamentului cu insulină se recomandă determinări repetate ale glicemiei prin automonitorizare cu scopul de a evita atât hiperglicemia cât și hipoglicemia. Hipoglicemia poate să apară ca rezultat al unui exces de activitate a insulinei comparativ cu aportul alimentar și consumul energetic. Nu sunt disponibile date specifice cu privire la supradozajul cu insulină glulizina.

IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Folosirea unor doze insuficiente sau întreruperea tratamentului, în special în diabetul zaharat insulino-dependent, poate determina hiperglicemie și cetoacidoză diabetică, stări patologice potențial letale. O consecință farmacodinamică a acțiunii rapide a analogilor de insulină este faptul că o posibilă hipoglicemie se manifestă mai precoce după administrare decât în cazul insulinei umane solubile. Trecerea unui pacient la un nou tip sau la o altă

marcă de insulină trebuie făcută sub supraveghere medicală strictă. Modificări în ceea ce privește concentrația, marca (producătorul), tipul (normală, NPH, lentă etc.), și/sau metoda de fabricație pot determina modificări ale regimului de doze. Poate fi necesară și ajustarea tratamentului antidiabetic oral asociat.

Nu există date adecvate cu privire la utilizarea insulinei glulizină la femeile gravide. Este necesară prudență atunci când medicamentul se prescrie la femei gravide. Este esențială monitorizarea atentă a glicemiei. Nu se cunoaște dacă insulina glulizină se excretă în laptele uman, dar, în general, insulina nu se elimină în laptele matern și nu se absoarbe după administrare orală. Mamele care alăptează pot necesita ajustarea dozei de insulină și a dietei.

VI. Reacții adverse

Reacțiile adverse observate la pacienții care utilizează Apidra sunt în principal dependente de doză și sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulină, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacție adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Reacțiile la locul de injectare includ eritem, inflamare, tumefacție și prurit la locul de injectare. Cele mai multe reacții la locul de injectare sunt minore și tranzitorii, adică dispar în câteva zile, până la câteva săptămâni, pe parcursul tratamentului.

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet sau medici desemnați.

Protocoale terapeutice pentru analogii premixați

Protocol terapeutic Humalog Mix 25, Humalog Mix 50

Humalog Mix25 este un analog premixat de insulina constituit din soluție de insulină lispro 25% și suspensie de protamină a insulinei lispro 75%. Humalog Mix50 este constituit din soluție de insulină lispro 50% și suspensie de

protamină a insulinei lispro 50%. - Un ml conține 100 U (echivalent cu 3,5 mg) insulina lispro (de origine ADN recombinant produsă pe E.coli).

I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina lispro

Humalog Mix25, Mix50 sunt indicate pentru tratamentul pacienților cu diabet zaharat care necesită insulină pentru menținerea homeostaziei glucozei.

Datele de la un număr mare de sarcini expuse nu evidențiază nici o reacție adversă a insulinei lispro asupra sarcinii sau asupra sănătății fătului/nou-născutului.

II. Doze și mod de administrare:

1. Doza de Humalog este individualizată și stabilită de către medic în concordanță cu necesitățile pacientului.

2. Humalog Mix25, Mix50 trebuie administrat numai prin injectare subcutanată. După administrarea subcutanată a Humalog Mix25, Mix50 se observă debutul rapid și atingerea precoce a activității maxime. Aceasta permite ca Humalog Mix25, Mix50 să poată fi administrate foarte aproape de momentul mesei. Durata de acțiune a componentei suspensie de protamină a insulinei lispro (NPL) a Humalog Mix este similară cu aceea a unei insuline bazale (NPH). Acțiunea în timp a oricărei insuline poate să varieze considerabil la persoane diferite sau în diferite perioade de timp la aceeași persoană. Ca și în cazul tuturor preparatelor de insulină, durata acțiunii Humalog Mix este în funcție de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatura și activitatea fizică.

V. Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după inițierea terapiei cu insulina lispro, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic și cu creșterea consecutivă a sensibilității la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutății corporale, ale stilului de viață al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situații care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

Insuficiența renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacienților. La acești pacienți se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei și ajustarea dozelor de insulină lispro.

IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
Hipoglicemia

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Folosirea unor doze insuficiente sau întreruperea tratamentului, în special în diabetul zaharat insulino-dependent, poate determina hiperglicemie și cetoacidoză diabetică, stări patologice potențial letale.

O consecință farmacodinamică a acțiunii rapide a analogilor de insulină este faptul că o posibilă hipoglicemie se manifestă mai precoce după administrare decât în cazul insulinei umane solubile.

Schimbarea tipului sau mărcii de insulină administrată unui pacient cu un alt tip sau cu o altă marcă trebuie făcută numai sub supraveghere medicală strictă.

Administrarea insulinei lispro la copii sub 12 ani trebuie luată în considerare numai în cazul în care se așteaptă un beneficiu comparativ cu insulina obișnuită.

VI. Reacții adverse

Reacțiile adverse observate la pacienții care utilizează Humalog sunt în principal dependente de doză și sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulină, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacție adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Alergia locală este frecventă. Lipodistrofia la locul injectării este mai puțin frecventă.

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alți medici specialiști cu competență în diabet, medici desemnați.

Protocol terapeutic pentru INSULINA NovoMix 30

NovoMix 30 este un analog premixat de insulina ce conține insulina aspart solubilă și protamin insulină aspart cristalizată în raport de 30/70. O unitate de insulina aspart (obținută prin tehnologie ADN recombinant în *Saccharomyces cerevisiae*) corespunde la 6 nmol, 0,035 mg de insulină aspart bază anhidră.

I. Criterii de includere

Adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 10 ani sau peste, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

II. Doze și mod de administrare:

1. NovoMix 30 poate fi administrat în monoterapie la pacienții cu diabet zaharat tip 2 sau în asociere cu medicamente antidiabetice orale pentru care este aprobată asocierea cu insulină, atunci când acele medicamente antidiabetice orale în monoterapie nu realizează un control glicemic satisfăcător. Pentru pacienții cu diabet zaharat tip 2, doza inițială recomandată de NovoMix 30 este de 6 U la micul dejun și 6 U la cină (masa de seară). De asemenea, pentru administrarea NovoMix 30 o dată pe zi, tratamentul poate fi inițiat cu 12 U la cină (masa de seară). Când NovoMix 30 se administrează o dată pe zi, iar doza este mai mare de 30 de unități, în general este recomandat să se împartă doza în două părți și să se efectueze două administrări.

2. Având la bază rezultate din studii clinice, pentru ajustarea dozei este recomandat următorul ghid. În cazul unei administrări de două ori pe zi, pentru evaluarea dozei de la cină trebuie utilizate valorile glicemiei dinaintea micului dejun, iar pentru evaluarea dozei de dimineață, trebuie utilizate valorile glicemiei dinaintea cinei.

Valoarea glicemiei pre-prandial		Ajustarea dozei de NovoMix 30
< 4,4 mmol/l	< 80 mg/dL	-2 U
4,4 - 6,1 mmol/l	80 - 110 mg/dL	0
6,2 - 7,8 mmol/l	111 - 140 mg/dL	+2 U

7,9 - 10 mmol/l	141 - 180 mg/dL	+4 U
> 10 mmol/l	> 180 mg/dL	+6 U

Trebuie utilizate cele mai mici nivele pre-prandiale din ultimele trei zile. Doza nu trebuie crescută dacă a survenit hipoglicemia pe parcursul acestor zile. Ajustarea dozei poate fi făcută o dată pe săptămână până când este atinsă valoarea țintă HbA_{1c}.

3. La pacienții cu diabet zaharat tip 1, necesarul individual de insulină este cuprins obișnuit între 0,5 și 1,0 Unități/kg și zi și poate fi asigurat total sau parțial de NovoMix 30. Doza de NovoMix 30 se stabilește individual, în concordanță cu nevoile pacientului.

4. NovoMix 30 poate fi administrat pacienților vârstnici. Totuși există o experiență limitată privind utilizarea NovoMix 30 în asociere cu ADO la pacienți cu vârsta peste 75 de ani.

5. NovoMix 30 prezintă un debut al acțiunii mai rapid decât insulina umană bifazică și trebuie administrată, în general, imediat înainte de masă. Când este necesar, NovoMix 30 se poate administra la scurt timp după masă.

6. NovoMix 30 se administrează subcutanat în coapsă sau peretele abdominal. Se poate administra, de asemenea, în regiunea fesieră sau deltoidiană. Locurile de injectare trebuie schimbate prin rotație în cadrul aceleiași regiuni. Ca și în cazul celorlalte insuline, durata acțiunii variază în funcție de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatură și activitatea fizică. NovoMix 30 nu se administrează niciodată intravenos.

7. Insuficiența renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacientului.

8. NovoMix 30 poate fi utilizat la copii și adolescenți începând de la vârsta de 10 ani în cazul în care insulina premixată este preferată. Pentru copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 9 ani datele clinice sunt limitate. Nu au fost efectuate studii cu NovoMix 30 la copii cu vârsta sub 6 ani.

III. Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după inițierea terapiei cu insulina aspart, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic și cu creșterea consecutivă a sensibilității la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutateii corporale, ale stilului de viață al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situații care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Posologia inadecvată sau întreruperea tratamentului, îndeosebi în diabetul de tip 1 (diabet zaharat insulino-dependent) duce la hiperglicemie și cetoacidoză diabetică, condiții potențial letale.

Omiterea unei mese sau efortul fizic excesiv, neplanificat poate duce la hipoglicemie. Comparativ cu insulina umană bifazică, NovoMix 30 poate avea un efect mai pronunțat de scădere a glicemiei până la 6 ore după injectare. În funcție de pacient, poate fi necesară compensarea acestui fenomen prin adaptarea dozei de insulină și/sau a aportului alimentar.

NovoMix 30 se administrează strict în funcție de orarul meselor. De aceea, la pacienții cu afecțiuni concomitente sau tratați cu alte medicamente care pot întârzia absorbția alimentelor, trebuie avut în vedere debutul rapid al acțiunii.

Modificări ale concentrației, mărcii (producătorul), tipului, speciei și/sau metodei de fabricație) pot face necesară modificarea dozei. La pacienții tratați cu NovoMix 30 poate fi necesară modificarea posologiei folosită în cazul insulinei lor uzuale. Dacă este necesară modificarea dozei, aceasta se poate face de la prima doză sau în timpul primelor săptămâni sau luni de tratament.

Sarcina și alăptarea. Experiența clinică privind folosirea insulinei aspart în timpul sarcinii este limitată. Studiile privind efectele asupra reproducerii la animale nu au evidențiat nici o diferență între insulina aspart și insulina umană în ceea ce privește embriotoxicitatea sau teratogenitatea. În timpul alăptării nu există restricții privind tratamentul cu NovoMix 30. Tratamentul cu insulină al mamelor care alăptează nu prezintă risc pentru copil. Totuși, poate fi necesară ajustarea dozei de NovoMix 30.

Asocierea NovoMix 30 cu pioglitazonă trebuie avută în vedere numai după o evaluare clinică a riscului pacientului de dezvoltare a unor semne sau simptome legate de retenția de lichide. Tratamentul cu NovoMix 30 trebuie inițiat cu atenție prin stabilirea treptată a celei mai mici doze necesare atingerii controlului glicemic.

VI. Reacții adverse

Reacțiile adverse observate la pacienții care utilizează NovoMix sunt în principal dependente de doză și sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulină, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacție adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină și de aceea, pe durata intensificării dozajului, este necesară o atenție specială.

Reacțiile la locul de injectare includ eritem, inflamare, tumefacție și prurit la locul de injectare. Cele mai multe reacții la locul de injectare sunt minore și tranzitorii, adică dispar în câteva zile, până la câteva săptămâni, pe parcursul tratamentului.

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet, medici desemnați.

Protocoale terapeutice pentru analogii bazali de insulină

Protocol terapeutic pentru INSULINA GLARGIN (LANTUS(R))

Insulina glargin (LantusR) este un analog de insulină umană cu durată lungă de acțiune produs prin tehnologia ADN-ului recombinant pe tulpini de Escherichia coli (K12). Fiecare ml conține insulină glargin 100 Unități (echivalent cu 3,64 mg insulină).

I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina glargina

Adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 6 ani sau peste, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

II. Doze și mod de administrare

1. Lantus(R) trebuie administrat o dată pe zi, oricând în timpul zilei, însă la aceeași oră în fiecare zi.
2. La copii cu vârsta de 6 ani sau peste, eficacitatea și siguranța Lantus(R) au fost demonstrate numai în cazul în care se administrează seara.

3. În caz de control insuficient al glicemiei sau de tendință la episoade hiper- sau hipoglicemice, înainte de a lua în considerare ajustarea dozei, trebuie verificate complianța pacientului la regimul de tratament prescris, locurile de injectare, corectitudinea tehnicii de injectare și toți ceilalți factori relevanți.

4. Nu există diferențe relevante clinic ale concentrației plasmatice a insulinei sau ale valorilor glicemiei după injectarea Lantus(R) în regiunea abdominală, deltoidiană sau a coapsei. În cadrul aceleiași regiuni, locurile injectării trebuie alternate de la o injecție la alta.

5. Lantus(R) se administrează pe cale subcutanată.

6. Lantus nu trebuie administrat intravenos. Durata prelungită de acțiune a Lantus(R) este dependentă de injectarea sa în țesutul subcutanat. Administrarea intravenoasă a dozei uzuale subcutanate poate determina hipoglicemie severă.

7. **Dozele și momentul administrării Lantus(R) trebuie adaptate individual.** La pacienții cu diabet zaharat tip 2, Lantus poate fi administrat și în asociere cu antidiabetice orale.

Stabilirea dozei de insulina și a algoritmului de ajustare a acesteia se va face de către medicul specialist diabetolog pentru fiecare pacient în parte în funcție de necesarul de insulină stabilit pe baza evaluării clinico-biochimice, a obiectivelor de tratament stabilite și a prezenței concomitente și a altor măsuri terapeutice.

Din punct de vedere al regimurilor de titrare a dozei, studiile clinice efectuate în diabetul zaharat tip 2 au evidențiat două modalități practice și eficiente de ajustare a dozei și anume:

- **Algoritmul Treat-To-Target:** Doza de start pentru Lantus(R) (insulina glargina) este de 10 UI/zi și se ajustează săptămânal în funcție de media valorilor glicemiei din ultimele 3 zile, obiectivul fiind obținerea unei glicemii bazale mai mici sau egale cu 100 mg/dL. Ajustarea dozelor se va face conform recomandărilor din tabelul atașat:

Media glicemiilor bazale determinate prin automonitorizare	Ajustarea dozei de Lantus(R)
> 180 mg/dL	+8 UI
140 - 180 mg/dL	+6 UI
120 - 140 mg/dL	+4 UI

100 - 120 mg/dL	+2 UI
-----------------	-------

- **Algoritmul LANMET:** Doza de start pentru Lantus(R) (insulina glargina) este de 10 UI/zi și se ajustează la fiecare 3 zile, crescând doza cu 2 UI de insulină glargina (+ 2 UI) dacă media glicemiilor din ultimele 3 zile este mai mare de 100 mg/dL.

8. Când se schimbă un regim terapeutic care conține o insulină cu acțiune intermediară sau de lungă durată cu un regim terapeutic care conține Lantus(R), pot fi necesare modificarea dozei de insulină bazală și ajustarea tratamentului antidiabetic concomitent (doza și momentul administrării suplimentare de insuline regular sau analogi de insulina cu acțiune rapidă sau doza de antidiabetice orale). Pentru a reduce riscul de hipoglicemie nocturnă sau matinală precoce, pacienții care au schimbat un regim terapeutic de insulină bazală cu insulină NPH de două ori pe zi, cu un regim terapeutic cu Lantus o dată pe zi, trebuie să reducă doza zilnică de insulină bazală cu 20 - 30% în primele săptămâni de tratament. În timpul primelor săptămâni, această reducere trebuie compensată, cel puțin parțial, prin creșterea dozei de insulină injectată la ora mesei, după această perioadă regimul terapeutic trebuie adaptat în mod individualizat. Ca și în cazul altor analogi de insulină, pacienții care necesită doze mari de insulină datorită prezenței anticorpilor anti-insulină umană pot să manifeste un răspuns la insulină mai bun cu Lantus(R).

III. Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după inițierea terapiei cu insulina glargin, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic și cu creșterea consecutivă a sensibilității la insulina, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutății corporale, ale stilului de viață al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situații care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la insulina glargin sau la oricare dintre excipienți.

IV. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Datorită experienței limitate, eficacitatea și siguranța Lantus nu au putut fi stabilite la copii cu vârsta sub 6 ani, la pacienții cu insuficiență hepatică sau la pacienții cu insuficiență renală moderată/severă.

Sarcina și alăptarea. Pentru insulina glargin nu sunt disponibile date clinice din studii controlate privind utilizarea sa la în cursul sarcinii și alăptării.

VI. Reacții adverse

Hipoglicemia, în general cea mai frecventă reacție adversă la tratamentul cu insulină, poate să apară dacă doza de insulină este prea mare în raport cu necesarul de insulină. Momentul apariției hipoglicemiei depinde de profilul de acțiune al insulinelor utilizate și, de aceea, se modifică atunci când se schimbă regimul terapeutic. Datorită furnizării mai prelungite de insulină bazală de către Lantus, este mai puțin de așteptat o hipoglicemie nocturnă și mai mult de așteptat o hipoglicemie matinală precoce. Se recomandă prudență deosebită și sporirea supravegherii glicemiei la pacienții la care episoadele hipoglicemice pot avea o relevanță clinică particulară, cum sunt cei cu stenoza semnificativă a arterelor coronare sau a vaselor cerebrale (risc de complicații cardiace sau cerebrale ale hipoglicemiei), precum și la cei cu retinopatie proliferativă, mai ales dacă nu au fost tratați prin fotocoagulare (risc de amauroză tranzitorie consecutivă hipoglicemiei).

Reacții la locul injectării. Aceste reacții includ eritem, durere, prurit, urticarie, edem sau inflamație. Cele mai multe reacții minore la insuline la nivelul locului de administrare se remit, de regulă, în decurs de câteva zile până la câteva săptămâni.

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alți medici specialiști cu competență în diabet sau medici desemnați.

Protocol terapeutic pentru INSULINĂ DETEMIR (LEVEMIR)

Levemir este un analog de insulină cu acțiune prelungită utilizat ca insulină bazală. O unitate de insulină detemir (obținută prin tehnologie ADN recombinant pe *Saccharomyces cerevisiae*) conține 0,142 mg insulină detemir anhidră. O unitate (U) de insulină detemir corespunde la o unitate internațională (UI) de insulină umană. Studiile la

pacienții cu diabet zaharat de tip 2 tratați cu insulină bazală în asociere cu antidiabetice orale au demonstrat că controlul glicemic (HbA_{1c}) cu Levemir este comparabil cu cel realizat de alte insuline bazale fiind asociat cu o creștere în greutate mai mică.

I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina detemir

Adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 6 ani sau peste, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

II. Doze și mod de administrare:

1. Tratamentul cu Levemir în asociere cu antidiabetice orale se recomandă a fi inițiat cu o doză de 10 U sau 0,1 - 0,2 U/kg, administrată o dată pe zi. Doza de Levemir trebuie ajustată în concordanță cu necesitățile pacientului. Pe baza rezultatelor obținute din studii, se recomandă următoarea schemă de tratament:

Valorile medii autodeterminate ale glicemiei a jeun	Ajustarea dozei de Levemir
> 10,0 mmol/l (180 mg/dl)	+8
9,1 - 10,0 mmol/l (163 - 180 mg/dl)	+6
8,1 - 9,0 mmol/l (145 - 162 mg/dl)	+4
7,1 - 8,0 mmol/l (127 - 144 mg/dl)	+2
6,1 - 7,0 mmol/l (109 - 126 mg/dl)	+2
Pentru o singură determinare a glicemiei	
3,1 - 4,0 mmol/l (56 - 72 mg/dl)	-2
< 3,1 mmol/l (< 56 mg/dl)	-4

2. Când se utilizează ca parte a unei terapii insulinice de tip bolus bazal, Levemir trebuie administrat o dată sau de două ori pe zi, în concordanță cu necesitățile pacientului. Dozele Levemir trebuie ajustate individual. La pacienții care necesită două doze zilnice pentru optimizarea controlului glicemiei, doza de seară poate fi administrată seara sau înainte de culcare.

3. Înlocuirea altor insuline cu acțiune prelungită sau intermediară cu Levemir, poate necesita ajustarea dozei și a momentului administrării. Ca în cazul tuturor insulinelor, monitorizarea atentă a glicemiei este recomandată în timpul înlocuirii și în timpul primelor săptămâni după aceasta.

4. Poate fi necesară ajustarea tratamentului antidiabetic concomitent (doza și/sau momentul administrării antidiabeticelor orale sau a insulinelor cu acțiune scurtă/rapidă asociate).

5. Ca în cazul tuturor insulinelor, la vârstnici și la pacienții cu afectare renală sau hepatică, monitorizarea glicemiei trebuie intensificată și dozele de insulină detemir ajustate în funcție de necesitățile individuale.

6. Levemir se administrează subcutanat prin injecție la nivelul coapsei, peretelui abdominal sau regiunii deltoidiene. Ca în cazul insulinelor umane, viteza și nivelul absorbției insulinei detemir pot fi mai mari atunci când se administrează s.c. la nivelul abdomenului sau regiunii deltoidiene, decât atunci când este administrată la nivelul coapsei. Prin urmare, locurile de injecție trebuie schimbate în cadrul aceleiași regiuni anatomice.

III. Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după inițierea terapiei cu insulina detemir, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic și cu creșterea consecutivă a sensibilității la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutății corporale, ale stilului de viață al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situații care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la insulina detemir sau la oricare dintre excipienți

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

1. Levemir nu trebuie administrat intravenos, deoarece aceasta poate determina hipoglicemii severe. Trebuie evitată administrarea intramusculară.

2. Dacă Levemir este amestecat cu alte preparate insulinice, profilul de acțiune al uneia sau al ambelor componente se va modifica. Amestecarea Levemir cu analogi de insulină cu acțiune rapidă, de exemplu insulina aspart, are ca rezultat un profil de acțiune cu un efect maxim mai scăzut și mai întârziat comparativ cu cel al injectării separate. De aceea, amestecarea insulinei cu acțiune rapidă și a Levemir trebuie evitată.

3. Sarcina și alăptarea. Nu există experiență clinică în ceea ce privește administrarea de insulină detemir în timpul sarcinii și alăptării.

VI. Reacții adverse

Reacțiile adverse observate la pacienții care utilizează Levemir sunt în principal dependente de doză și datorate efectului farmacologic al insulinei. Hipoglicemia este o reacție adversă frecventă. Poate să apară dacă doza de insulina este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Reacțiile la locul de injectare sunt întâlnite mai frecvent în timpul tratamentului cu Levemir, decât în timpul tratamentului cu insulină umană. Aceste reacții includ eritem, inflamare, contuzie, tumefacție și prurit la locul de injectare. Cele mai multe reacții la locul de injectare sunt minore și tranzitorii, adică dispar în câteva zile, până la câteva săptămâni, pe parcursul tratamentului.

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet, medici desemnați.

Protocol Terapeutic Humalog NPL

Humalog NPL este un analog de insulină cu profil al activității care este foarte asemănător cu acela al unei insuline bazale (NPH) pe o perioadă de aproximativ 15 ore. Humalog NPL este constituit din suspensie de protamină a insulinei lispro. Un ml conține 100U (echivalent cu 3,5 mg) insulina lispro (de origine ADN recombinant produsă pe E.coli)

I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina lispro

Humalog NPL este indicat în tratamentul pacienților cu diabet zaharat care necesită insulină pentru menținerea homeostaziei glucozei.

Datele de la un număr mare de sarcini expuse nu evidențiază nici o reacție adversă a insulinei lispro asupra sarcinii sau asupra sănătății fătului/nou-născutului.

II. Doze și mod de administrare:

1. Doza de Humalog NPL este individualizată și stabilită de către medic în concordanță cu necesitățile pacientului.

2. Humalog NPL se poate administra în asociere cu Humalog. Humalog NPL trebuie administrat numai prin injectare subcutanată. Humalog NPL nu trebuie administrat intravenos.

3. Administrarea subcutanată trebuie făcută la nivelul brațelor, coapselor, feselor sau abdomenului. Utilizarea locurilor de injectare trebuie rotată, astfel încât același loc să nu fie folosit mai frecvent decât aproximativ o dată pe lună.

4. Humalog NPL are un profil al activității care este foarte asemănător cu acela al unei insuline bazale (NPH) pe o perioadă de aproximativ 15 ore. Ca și în cazul tuturor preparatelor de insulină, durata acțiunii Humalog NPL este în funcție de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatura și activitatea fizică.

IX. Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după inițierea terapiei cu insulina lispro, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic și cu creșterea consecutivă a sensibilității la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutateii corporale, ale stilului de viață al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situații care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

Insuficiența renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacienților. La acești pacienți se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei și ajustarea dozelor de insulină lispro.

IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

Hipoglicemia

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Folosirea unor doze insuficiente sau întreruperea tratamentului, în special în diabetul zaharat insulino-dependent, poate determina hiperglicemie și cetoacidoză diabetică, stări patologice potențial letale.

O consecință farmacodinamică a acțiunii rapide a analogilor de insulină este faptul că o posibilă hipoglicemie se manifestă mai precoce după administrare decât în cazul insulinei umane solubile.

Schimbarea tipului sau mărcii de insulină administrată unui pacient cu un alt tip sau cu o altă marcă trebuie făcută numai sub supraveghere medicală strictă.

Administrarea insulinei lispro la copii sub 12 ani trebuie luată în considerare numai în cazul în care se așteaptă un beneficiu comparativ cu insulina obișnuită.

VI. Reacții adverse

Reacțiile adverse observate la pacienții care utilizează Humalog sunt în principal dependente de doză și sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulină, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacție adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Alergia locală este frecventă. Lipodistrofia la locul injectării este mai puțin frecventă.

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet, medici desemnați.

PROTOCOALE TERAPEUTICE TIAZOLINDIONE

Protocoale terapeutice pentru Rosiglitazonum și Pioglitazonum

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

1. În monoterapie:

- la pacienții cu DZ tip 2 și insulinorezistență importantă, care nu tolerează metforminul sau la care este contraindicat, și la care valoarea HbA1c este $\geq 7\%$, deși măsurile de respectare a stilului de viață au fost aplicate și respectate de cel puțin 3 luni.

Insulinorezistență importantă este sugerată de:

- IMC (indice de masă corporală) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$
- CA (circumferința abdominală) $> 94 \text{ cm}$ la bărbați și $> 80 \text{ cm}$ la femei
- alte elemente ale sindromului metabolic.

2. În terapie orală dublă, în asociere cu:

- metformin, la pacienții cu glicemia insuficient controlată, după cel puțin 3 luni de respectare a indicațiilor de modificare a stilului de viață și de administrare a metforminului în doza maximă tolerată (valoarea HbA1c $\geq 7\%$)

- un derivat de sulfoniluree la pacienții care prezintă intoleranță la metformin sau pentru care metforminul este contraindicat, glicemia fiind insuficient controlată, deși măsurile de respectare a stilului de viață și administrarea unui derivat de sulfoniluree, în doză maximă tolerată, au fost aplicate de cel puțin 3 luni. (valoarea HbA1c $\geq 7\%$).

3. În terapie orală triplă

- la pacienții cu DZ tip 2 și insulinorezistență importantă la care, după cel puțin 3 luni de respectare a indicațiilor de modificare a stilului de viață și de administrare a metforminului în asociere cu derivați de sulfoniluree, în doze maxime tolerate, valoarea HbA1c $\geq 7\%$.

4. Pioglitazona este, de asemenea, indicată în combinație cu insulina, la pacienții cu DZ tip 2 și insulinorezistență importantă, care nu tolerează metforminul sau la care este contraindicat și la care HbA1c este $\geq 7\%$, în ciuda măsurilor de modificare a stilului de viață și a administrării unei insulinoterapii în doze adecvate, pe o perioadă de minim 3 luni. Insulina poate fi adăugată terapiei cu rosiglitazona doar în cazuri excepționale și sub monitorizare atentă.

5. În orice alt caz în care, în opinia medicului curant, starea clinică a pacientului impune administrarea de tiazolidindione.

II. Doze

Rosiglitazona: 4 mg/zi și, în caz de neatingere a țintei (HbA1c $< 7\%$), după 3 luni doza se poate crește la 8 mg/zi.

Pioglitazona: 15 - 30 mg/zi și, în caz de neatingere a țintei după 3 luni ($HbA1c < 7\%$), doza se poate crește la 45 mg/zi.

III. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

1. Pacientul va fi monitorizat. Eficiența terapiei trebuie evaluată la intervale regulate, de 1 - 3 luni.
2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficiența acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a jeun și postprandiale (acolo unde este posibil, și a $HbA1c$).
3. Schemele terapeutice instituite vor fi menținute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic și sunt de folos la obținerea și menținerea echilibrului metabolic în țintele propuse). La rezultate similare (în termenii țăintelor terapeutice și ai calității vieții pacientului) vor fi menținute schemele terapeutice cu un raport cost-eficiență cât mai bun.
4. După atingerea și menținerea țăintelor terapeutice se va testa posibilitatea menținerii acestora în condițiile reducerii dozelor: se va testa doza minimă eficientă.

IV. Contraindicații

1. hipersensibilitate cunoscută la rosiglitazonă, pioglitazonă sau la oricare dintre excipienții comprimatului
2. insuficiență cardiacă NYHA I - IV
3. insuficiență hepatică
4. afecțiuni hepatice active cu transaminaze $> 2,5$ x valorile normale
5. sarcină și alăptare
6. cetoacidoză diabetică, acidoză lactică, comă diabetică hiposmolară

V. Precauții

Boala cardiacă ischemică.

Rosiglitazona impune prudență la pacienții cu boală cardiacă ischemică. Sunt disponibile date limitate din studiile clinice la pacienții cu boală cardiacă ischemică și/sau boală arterială periferică. De aceea, ca măsură de precauție, nu este recomandată utilizarea rosiglitazonei la acești pacienți, în special la cei cu simptome de ischemie cardiacă putând crește riscul de accidente coronariene acute.

Retenția hidrică și insuficiență cardiacă TZD (tiazolindionele) pot determina retenție hidrică care poate exacerba sau declanșa semnele sau simptomele de insuficiență cardiacă congestivă. Tratamentul cu TZD trebuie întrerupt dacă survine orice deteriorare a funcției cardiace. La pacienții cu risc de insuficiență cardiacă (infarct în antecedente, CIC) se va începe tratamentul cu doze minime și se va urmări retenția de lichide.

Monitorizarea funcției hepatice La toți pacienții trebuie măsurate valorile serice ale enzimelor hepatice înaintea începerii tratamentului cu TZD și ulterior periodic, în funcție de considerentele clinice. Tratamentul cu TZD nu trebuie inițiat la pacienții cu o valoare serică inițială crescută a enzimelor hepatice (ALT > 2,5 ori peste limita superioară a valorilor normale) sau cu oricare altă manifestare de boală hepatică. Dacă în timpul tratamentului cu TZD ALT este crescut > 3 ori peste limita superioară a valorilor normale, valoarea enzimelor trebuie recontrolată cât mai curând posibil. În cazul în care valoarea ALT rămâne > 3 ori peste limita superioară a valorilor normale, tratamentul trebuie întrerupt.

Tulburări oculare Există posibilitatea apariției edemului macular la TZD; dacă pacienții raportează tulburări de vedere se impune consult de specialitate.

Creșterea greutății corporale: greutatea pacientului trebuie determinată periodic.

Anemia

Tratamentul cu TZD este asociat cu scăderea hemoglobinei în funcție de doză. La pacienții cu valori mici ale hemoglobinei înaintea începerii tratamentului cu TZD, există risc crescut de anemie în timpul administrării medicamentului.

Hipoglicemia La pacienții cărora li se administrează TZD în terapie dublă sau triplă cu un derivat de sulfoniluree sau cu insulină există riscul de hipoglicemie în funcție de doză și este necesară reducerea dozei de sulfoniluree sau de insulină.

Tulburări osoase: incidență crescută a fracturilor (la nivelul piciorului, mâinii și brațului) la pacienții de sex feminin tratați cu tiazolindione.

Altele La pacientele cu anovulație, datorită scăderii rezistenței la insulină de TZD este posibilă reluarea ovulației, cu riscul sarcinii. Rosiglitazona trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min). Pioglitazona nu impune scăderea dozelor dacă clearance-ul la creatinină este > 4 ml/min). Nu se vor folosi TZD la pacienții dializați. Comprimatele AVANDIA ȘI ACTOS conțin lactoză și de aceea nu trebuie administrate la pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză.

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori

Inițierea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competență/atestat în diabet în baza aprobării casei de asigurări de sănătate, iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați (medicină internă, medicină de familie) în dozele și pe durata recomandate în scrisoarea medicală și aprobarea casei de asigurări de sănătate.

Protocol terapeutic pentru AVANDAMET

Substanța activă: fiecare comprimat conține rosiglitazonă 1, 2 sau 4 mg (sub formă de maleat de rosiglitazonă) și clorhidrat de metformină 500 mg (corespunzător la metformină 390 mg) sau 1000 mg.

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

AVANDAMET este indicat în tratamentul pacienților cu diabet zaharat de tip 2, în special al pacienților supraponderali:

- la care nu poate fi controlată adecvat glicemia prin administrarea de metformină în monoterapie în doză maximă tolerată pe cale orală;
- în terapie orală triplă cu derivați de sulfoniluree, la pacienții cu control glicemic insuficient în ciuda terapiei orale duble cu doza maximă tolerată de metformină și un derivat de sulfoniluree.

II. Doze și mod de administrare

Doza uzuală inițială de AVANDAMET este de 4 mg pe zi rosiglitazonă plus 2000 mg pe zi clorhidrat de metformină. După 8 săptămâni de tratament, doza de rosiglitazonă poate fi crescută la 8 mg pe zi, dacă este necesar un control mai bun al glicemiei. Doza maximă zilnică recomandată de AVANDAMET este de 8 mg rosiglitazonă plus 2000 mg clorhidrat de metformină.

În cazul în care este considerat adecvat clinic, tratamentul cu AVANDAMET poate fi început imediat după tratamentul cu metformină în monoterapie.

Terapia orală triplă (rosiglitazonă, metformină, sulfoniluree)

- Pacienții tratați cu metformină și sulfoniluree: când este cazul, tratamentul cu AVANDAMET poate fi inițiat la o doză de 4 mg pe zi de rosiglitazonă, cu doza de metformină care să substituie doza deja administrată. Creșterea dozei de rosiglitazonă la 8 mg pe zi trebuie efectuată cu prudență, după o evaluare clinică adecvată în scopul determinării riscului pacientului de a dezvolta reacții adverse corelate cu retenția hidrică.

- Pacienții care utilizează tripla terapie: când este cazul, AVANDAMET poate substitui rosiglitazona și metformina deja administrate.

Administrarea AVANDAMET în timpul mesei sau imediat după masă poate reduce simptomele gastro-intestinale asociate cu administrarea metforminei.

III. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

1. Pacientul va fi monitorizat. Eficiența terapiei trebuie evaluată la intervale regulate, de 1 - 3 luni.
2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficiența acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a jeun și postprandiale (acolo unde este posibil, și a HbA1c).
3. Schemele terapeutice instituite vor fi menținute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic și sunt de folos la obținerea și menținerea echilibrului metabolic în țintele propuse). La rezultate similare (în termenii țăintelor terapeutice și ai calității vieții pacientului) vor fi menținute schemele terapeutice cu un raport cost-eficiență cât mai bun.
4. După atingerea și menținerea țintelor terapeutice se va testa posibilitatea menținerii acestora în condițiile reducerii dozelor: se va testa doza minimă eficientă.

IV. Contraindicații

AVANDAMET este contraindicat la pacienții cu:

- **hipersensibilitate la rosiglitazonă, clorhidrat de metformină sau la oricare dintre excipienți**
- insuficiență cardiacă sau antecedente de insuficiență cardiacă (stadii NYHA I - IV)
- un sindrom coronarian acut (angină instabilă, IMA NonST și IMA ST)
- afecțiuni acute sau cronice care pot determina hipoxie tisulară cum sunt:

- insuficiență cardiacă sau respiratorie
- infarct miocardic recent
- șoc
- insuficiență hepatică
- intoxicație acută cu alcool, alcoolism
- cetoacidoză diabetică sau pre-comă diabetică
- insuficiență renală sau disfuncție renală, de exemplu valori ale creatininemiei $> 135 \mu\text{mol/l}$ la bărbați și $> 110 \mu\text{mol/l}$ la femei și/sau clearance al creatininei $< 70 \text{ ml/min}$
- afecțiuni acute care au potențialul de a altera funcția renală, cum sunt:
 - deshidratare
 - infecție severă
 - șoc
 - administrare intravasculară a substanțelor de contrast iodate
- alăptare.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

1. Acidoza lactică Acidoza lactică este o complicație metabolică foarte rară, dar severă, care poate să apară datorită acumulării metforminei.

2. Funcția renală Deoarece metformina este excretată prin rinichi, valorile creatininemiei trebuie măsurate periodic:

- cel puțin o dată pe an la pacienții cu funcție renală normală
- cel puțin de două sau patru ori pe an la pacienții cu valori ale creatininemiei.

3. Intervenții chirurgicale Deoarece AVANDAMET conține clorhidrat de metformină, tratamentul trebuie întrerupt cu 48 ore înaintea unei intervenții chirurgicale programate cu anestezie generală și, de obicei, nu trebuie reluat mai devreme de 48 ore după aceasta.

4. Administrarea substanțelor de contrast iodate Administrarea intravasculară a substanțelor de contrast iodate în cadrul examinărilor radiologice poate determina insuficiență renală. Astfel, datorită substanței active, metformina, tratamentul cu AVANDAMET trebuie întrerupt înainte de sau la momentul testului și nu va fi reluat mai devreme de 48 ore, numai după ce funcția renală a fost reevaluată și în cazul în care aceasta rămâne normală.

5. Retenția hidrică și insuficiența cardiacă Tiazolidindionele pot determina retenție hidrică care poate exacerba sau declanșa semne sau simptome de insuficiență cardiacă congestivă. Rosiglitazona poate determina retenție hidrică dependentă de doză. Toți pacienții, îndeosebi cei cărora li se administrează concomitent terapie cu insulină, dar și cu sulfoniluree, cei cu risc de insuficiență cardiacă și cei cu rezervă cardiacă mică, trebuie monitorizați cu privire la semnele și simptomele de reacții adverse corelate cu retenția hidrică, inclusiv creșterea greutății corporale și insuficiență cardiacă. Tratamentul cu AVANDAMET trebuie întrerupt dacă survine orice deteriorare a funcției cardiace. Utilizarea AVANDAMET în asocieră cu o sulfoniluree sau insulină poate determina creșterea riscului de retenție hidrică și insuficiență cardiacă. În luarea deciziei de a începe administrarea AVANDAMET în asocieră cu o sulfoniluree trebuie să se ia în considerare terapii alternative. Se recomandă creșterea monitorizării pacientului dacă AVANDAMET este administrat în asocieră în special cu insulină, dar și cu o sulfoniluree.

6. Cardiopatia ischemică Datele disponibile indică faptul că tratamentul cu rosiglitazonă poate fi asociat cu un risc crescut de apariție a evenimentelor cardiace ischemice. Sunt disponibile date limitate din studiile clinice la pacienții cu boală cardiacă ischemică și/sau boală arterială periferică. De aceea, ca măsură de precauție, nu este recomandată utilizarea rosiglitazonei la acești pacienți, în special la cei cu simptome de ischemie cardiacă.

7. Monitorizarea funcției hepatice La toți pacienții, trebuie măsurate enzimele hepatice, înainte de începerea tratamentului cu AVANDAMET și ulterior, periodic, în funcție de considerentele clinice. Tratamentul cu AVANDAMET nu trebuie inițiat la pacienții cu o valoare inițială crescută a enzimelor hepatice (ALT > 2,5 ori limita superioară a valorilor normale) sau cu oricare altă manifestare de boală hepatică. Dacă în timpul tratamentului cu AVANDAMET, ALT este crescut până la > 3 ori limita superioară a valorilor normale, valoarea enzimelor trebuie controlată din nou cât mai curând posibil. În cazul în care valoarea ALT rămâne > 3 ori limita superioară a valorilor normale, tratamentul trebuie întrerupt. Dacă la oricare dintre pacienți apar simptome sugestive de disfuncție hepatică, cum sunt greața ce nu poate fi explicată prin alte cauze, vărsături, dureri abdominale, fatigabilitate, anorexie și/sau urină închisă la culoare, trebuie controlate enzimele hepatice. Decizia privind continuarea tratamentului cu AVANDAMET trebuie luată în funcție de examenul clinic, în așteptarea rezultatelor analizelor de laborator. Dacă apare icter, tratamentul trebuie întrerupt.

8. Tulburări oculare Există posibilitatea apariției edemului macular la TZD; dacă pacienții raportează tulburări de vedere se impune consult de specialitate.

9. Creșterea greutății corporale În cadrul studiilor clinice cu rosiglitazonă s-a observat creștere în greutate corelată cu doza, care a fost mai mare atunci când s-a utilizat în asocieră cu insulina. De aceea greutatea corporală

trebuie monitorizată atent, dat fiind că aceasta poate fi atribuită retenției hidrice, care se poate asocia cu insuficiență cardiacă.

10. Anemia Tratamentul cu rosiglitazonă este asociat cu scăderea valorii hemoglobinei corelată cu doza. La pacienții cu valori mici ale hemoglobinei înaintea începerii tratamentului, există risc crescut de anemie în timpul administrării AVANDAMET.

11. Hipoglicemia Pacienții cărora li se administrează AVANDAMET în asociere cu o sulfoniluree sau insulină pot prezenta risc de hipoglicemie corelată cu doza. Poate fi necesară creșterea monitorizării pacientului și reducerea dozei medicamentului asociat.

12. Tulburări osoase Riscul de fractură (la nivelul piciorului, mâinii și brațului) trebuie luat în considerare în îngrijirea pacienților tratați cu rosiglitazonă, în special al celor de sex feminin.

13. Alte precauții Ca urmare a ameliorării reactivității la insulină, la pacientele cu anovulație datorită rezistenței la insulină, este posibilă reluarea ovulației. Pacientele trebuie avertizate asupra riscului de apariție a sarcinii. Deoarece comprimatele AVANDAMET conțin lactoză nu trebuie utilizate de pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză.

VI. Reacții adverse

În continuare, sunt prezentate reacțiile adverse pentru fiecare componentă a AVANDAMET.

Reacții adverse asociate cu metformină: tulburări gastro-intestinale, tulburări metabolice și de nutriție (acidoză lactică, deficit de vitamina B12), tulburări ale sistemului nervos (gust metalic), tulburări hepatobiliare (tulburări ale funcției hepatice, hepatită) afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat (urticarie eritem prurit)

Reacții adverse asociate cu rosiglitazonă: tulburări hematologice și limfatice (anemie, leucopenie, trombocitopenie, granulocitopenie) tulburări metabolice și de nutriție (hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie, hiperlipemie, creștere în greutate, creșterea apetitului), hipoglicemie, tulburări ale sistemului nervos (amețeală cefalee, hipoestezie, insomnie), tulburări cardiace (insuficiență cardiacă, cardiopatie ischemică), tulburări musculo-scheletice (fracturi frecvente).

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alți medici specialiști cu competență în diabet.

Protocol terapeutic pentru AVAGLIM

Substanța activă: fiecare comprimat conține maleat de rosiglitazonă, echivalent cu rosiglitazonă 4 mg și glimepiridă 4 mg.

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

AVAGLIM este indicat pentru tratamentul pacienților cu diabet zaharat de tip 2, care nu pot obține un control glicemic suficient cu ajutorul dozelor optime de sulfoniluree administrată în monoterapie, și pentru care metformina nu este adecvată, datorită contraindicațiilor sau intoleranței.

II. Doze și mod de administrare

1. Tratamentul cu AVAGLIM trebuie individualizat pentru fiecare pacient. Înainte de inițierea tratamentului cu AVAGLIM trebuie efectuată o evaluare clinică adecvată pentru a stabili riscul pacientului de apariție a hipoglicemiei. AVAGLIM trebuie administrat o dată pe zi, cu puțin înaintea sau în timpul mesei (de obicei, prima masă principală a zilei). Dacă administrarea unei doze este omisă, următoarea doză nu trebuie mărită.

2. Dacă este necesar, doza de rosiglitazonă poate fi mărită după 8 săptămâni. Doza zilnică maximă recomandată este de 8 mg rosiglitazonă și 4 mg glimepiridă (administrată sub forma unui comprimat de AVAGLIM 8 mg/4 mg, o dată pe zi).

3. Creșterea dozei de rosiglitazonă la 8 mg pe zi trebuie efectuată cu prudență, după o evaluare clinică adecvată în scopul determinării riscului pacientului de a dezvolta reacții adverse corelate cu retenția hidrică.

4. În cazul în care apar simptome de hipoglicemie, pacientul trebuie să revină la terapia asociată și să ajusteze doza de glimepiridă în funcție de necesități.

III. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

1. Pacientul va fi monitorizat. Eficiența terapiei trebuie evaluată la intervale regulate, de 1 - 3 luni.

2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficiența acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a jeun și postprandiale (acolo unde este posibil, și a HbA1c).

3. Schemele terapeutice instituite vor fi menținute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic și sunt de folos la obținerea și menținerea echilibrului metabolic în țintele propuse). La rezultate similare (în termenii țințelor terapeutice și ai calității vieții pacientului) vor fi menținute schemele terapeutice cu un raport cost-eficiență cât mai bun.

4. După atingerea și menținerea țințelor terapeutice se va testa posibilitatea menținerii acestora în condițiile reducerii dozelor: se va testa doza minimă eficientă.

IV. Contraindicații

Utilizarea AVAGLIM este contraindicată în cazul pacienților care prezintă:

- hipersensibilitate la rosiglitazonă, glimepiridă, alte sulfoniluree sau sulfonamide, sau la oricare dintre excipienți
- insuficiență cardiacă sau antecedente de insuficiență cardiacă (clasele NYHA I - IV)
- un sindrom coronarian acut (angină instabilă, IMA NonST și IMA ST)
- insuficiență hepatică
- insuficiență renală severă, și anume clearance al creatininei mai mic de 30 ml/min (inclusiv dializă renală)
- diabet zaharat insulino-dependent
- cetoacidoză diabetică sau comă diabetică.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

1. Deoarece nu este indicată utilizarea AVAGLIM în asociere cu metformină, nu trebuie folosit în cadrul triplei terapii orale a diabetului zaharat.

2. Hipoglicemia Pacienții tratați cu AVAGLIM pot avea un risc crescut de apariție a hipoglicemiei dependente de doză.

3. Retenția hidrică și insuficiență cardiacă Tiazolidindionele pot determina retenție hidrică care poate agrava sau precipita semnele sau simptomele de insuficiență cardiacă congestivă. Rosiglitazona poate determina retenție hidrică dependentă de doză. Toți pacienții, în special cei cărora li se administrează concomitent terapie cu insulină, cei cu risc de insuficiență cardiacă și cei cu rezervă cardiacă redusă, trebuie monitorizați în privința semnelor și simptomelor de reacții adverse corelate cu retenția hidrică, inclusiv creșterea în greutate și insuficiență cardiacă. Dacă apare o deteriorare a statusului cardiac, administrarea rosiglitazonei trebuie întreruptă.

4. Asocierea cu insulină În studiile clinice a fost observată o incidență crescută a insuficienței cardiace atunci când rosiglitazona este utilizată în asociere cu insulina. Insulina trebuie adăugată terapiei cu rosiglitazonă doar în cazuri excepționale și sub monitorizare atentă.

5. Cardiopatia ischemică Datele disponibile indică faptul că tratamentul cu rosiglitazonă poate fi asociat cu un risc crescut de apariție a evenimentelor cardiace ischemice. Sunt disponibile date limitate din studiile clinice la pacienții cu boală cardiacă ischemică și/sau boală arterială periferică. De aceea, ca măsură de precauție, nu este recomandată utilizarea rosiglitazonei la acești pacienți, în special la cei cu simptome de ischemie cardiacă.

6. Monitorizarea funcției hepatice În cazul tuturor pacienților, valoarea enzimelor hepatice trebuie verificată înainte de începerea tratamentului cu AVAGLIM și apoi periodic, conform raționamentului medical. Tratamentul cu AVAGLIM nu trebuie instituit la pacienții care prezintă valori inițiale crescute ale enzimelor hepatice (ALAT > 2,5 ori limita superioară a valorilor normale) sau orice alt semn de afecțiune hepatică. Dacă în cursul tratamentului cu rosiglitazonă, valorile ALAT sunt > 3 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale, valorile enzimelor hepatice trebuie reevaluate cât mai curând posibil. Dacă valorile ALAT se mențin la valori > 3 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale, tratamentul trebuie întrerupt. Dacă se observă apariția icterului, tratamentul medicamentos trebuie întrerupt.

7. Tulburări oculare După punerea pe piață, au fost raportate apariții sau agravări ale edemului macular diabetic, cu scăderea acuității vizuale, după folosirea tiazolidindionelor, inclusiv a rosiglitazonei.

8. Pacienții cu insuficiență renală Pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (clearance al creatininei cuprins între 30 și 80 ml/min) pot avea un risc crescut de apariție a hipoglicemiei. Se recomandă monitorizarea atentă.

9. Femeile cu cicluri anovulatorii, în perioada de premenopauză Ca urmare a creșterii sensibilității la insulină, reluarea ciclurilor ovulatorii se poate produce la pacientele ale căror cicluri anovulatorii sunt determinate de rezistența la insulină.

10. Creșterea în greutate În cursul studiilor clinice efectuate cu rosiglitazonă s-a evidențiat creșterea în greutate dependentă de doză, care a fost mai mare atunci când s-a utilizat în asociere cu insulina. De aceea, greutatea corporală trebuie monitorizată periodic, dat fiind că aceasta poate fi atribuită retenției hidrice, care se poate asocia cu insuficiență cardiacă.

11. Monitorizarea hematologică Tratamentul cu rosiglitazonă se asociază cu scăderea dependentă de doză a valorilor hemoglobinei. În cazul pacienților care prezintă valori mici ale hemoglobinei înainte de începerea terapiei,

în timpul tratamentului cu Avaglim există un risc crescut de apariție a anemiei. În cursul tratamentului cu AVAGLIM este necesară monitorizarea hematologică periodică (în special a numărului leucocitelor și trombocitelor).

12. Tulburări osoase Riscul de fractură (la nivelul piciorului, mâinii și brațului) trebuie luat în considerare în îngrijirea pacienților tratați cu rosiglitazonă, în special al celor de sex feminin.

13. Intoleranța la lactosă Deoarece comprimatele AVAGLIM conțin lactoză, pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

14. Sarcina și alăptarea Pentru AVAGLIM nu sunt disponibile date clinice sau preclinice privind utilizarea sa la femeile gravide sau în perioada alăptării. De aceea, AVAGLIM nu trebuie utilizat în timpul sarcinii și alăptării.

VI. Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt prezentate mai jos pentru fiecare substanță activă, componentă a Avaglim.

Reacții adverse asociate cu rosiglitazona: tulburări hematologice și limfatice (anemie, leucopenie, trombocitopenie, granulocitopenie) tulburări metabolice și de nutriție (hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie, hiperlipemie, creștere în greutate, creșterea apetitului), hipoglicemie, tulburări ale sistemului nervos (amețeală, cefalee, hipoestezie, insomnie), tulburări cardiace (insuficiență cardiacă, cardiopatie ischemică), tulburări musculo-scheletice (fracturi frecvente).

Reacții adverse asociate cu glimepirida: tulburări hematologice și limfatice (anemie, leucopenie, trombocitopenie, granulocitopenie) tulburări gastro-intestinale, tulburări metabolice și de nutriție (hipoglicemie), tulburări hepatobiliare (tulburări ale funcției hepatice, hepatită) afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat (hipersensibilitate cutanată la lumină)

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alți medici specialiști cu competență în diabet.

Protocol terapeutic pentru COMPETACT

Substanța activă: fiecare comprimat conține pioglitazonă 15 mg (sub formă de clorhidrat) și clorhidrat de metformină 850 mg.

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Competact este indicat pentru tratamentul pacienților cu diabet zaharat de tip 2, mai ales al celor supraponderali, care nu pot obține un control suficient al glicemiei numai cu doza maxim tolerată de metformină administrată pe cale orală.

II. Doze și mod de administrare

1. Doza obișnuită de Competact este de 30 mg/zi pioglitazonă plus 1700 mg/zi clorhidrat de metformină (această doză se obține cu un comprimat de Competact 15 mg/850 mg, administrat de două ori pe zi). Înainte ca pacientului să i se administreze Competact trebuie luată în considerare creșterea treptată a dozei de pioglitazonă (adăugată dozei optime de metformină). Dacă este adecvat din punct de vedere clinic, se poate lua în considerare trecerea directă de la monoterapia cu metformină la Competact.

2. Administrarea de Competact în timpul mesei sau imediat după aceea poate reduce simptomele gastrointestinale asociate cu metformină.

III. Contraindicații

Competact este contraindicat la pacienții cu:

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți
- Insuficiență cardiacă sau antecedente de insuficiență cardiacă (stadiile NYHA de la I la IV)
- Boală cronică sau acută, care ar putea determina hipoxie tisulară, cum ar fi insuficiență cardiacă sau respiratorie, infarct miocardic recent, șoc
- Insuficiență hepatică
- Intoxicație acută cu alcool, alcoolism
- Cetoacidoză diabetică sau precomă diabetică
- Insuficiență sau disfuncție renală (clearance-ul creatininei < 60 ml/min).
- Afecțiuni acute cu potențial de deteriorare a funcției renale, cum ar fi:

- Deshidratare
- Infecție severă
- Șoc
- Administrare intravasculară de substanțe de contrast cu iod
- Alăptare

IV. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

1. Pacientul va fi monitorizat. Eficiența terapiei trebuie probată la intervale regulate de 1 - 3 luni.
2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficiența acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a jeun și postprandială (acolo unde este posibil și a HbA1c).
3. Schemele terapeutice instituite vor fi menținute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic și sunt de folos la obținerea și menținerea echilibrului metabolic în țintele propuse). La rezultate similare (în termenii țintelor terapeutice și ai calității vieții pacientului) vor fi menținute schemele terapeutice cu un raport cost-eficiență cât mai bun.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

- 1. Acidoza lactică:** acidoza lactică este o complicație metabolică foarte rară, dar gravă, care poate apărea în urma acumulării de metformină.
- 2. Funcția renală:** deoarece metformina este excretată prin rinichi, concentrațiile serice de creatinină trebuie determinate periodic:
 - cel puțin o dată pe an la pacienții cu funcție renală normală
 - cel puțin de două până la patru ori pe an la pacienții cu concentrații serice de creatinină la limita superioară a valorilor normale și la persoanele vârstnice
- 3. Intervenția chirurgicală** Deoarece Competact conține clorhidrat de metformină, tratamentul trebuie întrerupt cu 48 de ore înainte de o intervenție chirurgicală la alegerea pacientului, cu anestezie generală, și de regulă nu trebuie reluat mai devreme de 48 de ore după aceea.
- 4. Administrarea unei substanțe de contrast care conține iod** Administrarea intravasculară a unor substanțe de contrast care conțin iod, în cadrul investigațiilor radiologice, poate determina insuficiență renală. De aceea, datorită substanței active metformina, administrarea de Competact trebuie întreruptă înainte de efectuarea analizei

respective, sau la momentul efectuării analizei, și nu trebuie reluată mai devreme de 48 de ore după aceea și numai după ce funcția renală a fost reevaluată și s-a constatat că este normală.

5. Retenția de lichide și insuficiență cardiacă: pioglitazona poate determina retenție de lichide, care poate exacerba sau precipita insuficiența cardiacă. Când sunt tratați pacienți care au cel puțin un factor de risc pentru dezvoltarea insuficienței cardiace congestive (de exemplu infarct miocardic în antecedente sau boală arterială coronariană simptomatică), medicii trebuie să inițieze tratamentul cu cea mai mică doză disponibilă și să crească doza gradat. Deoarece insulina și pioglitazona sunt asociate cu retenția de lichide, administrarea concomitentă de insulină și Competact poate crește riscul de edem. Administrarea de Competact trebuie întreruptă dacă apar orice semne de deteriorare a statusului cardiac.

6. Monitorizarea funcției hepatice: se recomandă ca pacienții tratați cu Competact să fie periodic monitorizați din punct de vedere a valorilor enzimelor hepatice. La toți pacienții, valorile enzimelor hepatice trebuie verificate înainte de începerea tratamentului cu Competact. Tratamentul cu Competact nu trebuie început la pacienții cu valori inițiale crescute ale enzimelor hepatice ($ALAT > 2,5 \times$ limita superioară a valorilor normale) sau care prezintă oricare alte semne de boală hepatică. După începerea tratamentului cu Competact, se recomandă ca valorile enzimelor hepatice să fie monitorizate periodic, în funcție de recomandarea medicului. În cazul în care în timpul tratamentului cu Competact valorile ALAT sunt de 3 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale, valorile enzimelor hepatice trebuie verificate din nou cât mai curând posibil. Dacă valorile ALAT rămân $> 3 \times$ limita superioară a valorilor normale, tratamentul trebuie întrerupt. În cazul în care se observă apariția icterului, tratamentul medicamentos trebuie întrerupt.

7. Creșterea în greutate: în cadrul studiilor clinice efectuate cu pioglitazonă, au existat dovezi de creștere în greutate dependentă de doză, care poate fi datorată acumulării de țesut adipos și în unele cazuri asociată cu retenția de fluide. În unele cazuri creșterea în greutate poate fi un simptom al insuficienței cardiace; prin urmare, greutatea trebuie ținută sub supraveghere atentă.

8. Hipoglicemia: Pacienții cărora li se administrează pioglitazona în dublă asociere cu o sulfoniluree pot prezenta risc de hipoglicemie dependentă de doză și, o scădere a dozei de sulfoniluree poate fi necesară.

9. Tulburările oculare: S-au raportat cazuri de primă apariție sau de agravare a edemului macular diabetic cu scăderea acuității vizuale la tiazolidinedione, inclusiv pioglitazonă.

10. Ovarele polichistice: Ca urmare a îmbunătățirii acțiunii insulinei, tratamentul cu pioglitazonă la pacientele cu ovare polichistice poate determina reluarea ovulației.

11. Altele: Riscul de fractură trebuie avut în vedere în cazul femeilor cărora li se administrează pioglitazonă în cadrul unui tratament pe perioadă îndelungată. Competact nu trebuie utilizat în timpul sarcinii și la femeile aflate în perioada fertilă care nu folosesc metode de contracepție. Nu se cunoaște dacă alăptarea determină expunerea copilului mic la medicament. De aceea, Competact nu trebuie utilizat de către femeile care alăptează.

VI. Reacții adverse

Nu s-au efectuat studii clinice terapeutice cu Competact comprimate; cu toate acestea, s-a demonstrat bioechivalența Competact, constând din administrarea concomitentă de pioglitazonă și metformină. Reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității: tulburări hematologice și limfatice (anemie), tulburări oculare, tulburări gastro-intestinale, tulburări metabolice și de nutriție (creștere în greutate) tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv (artralgie) tulburări renale și ale căilor urinare (hematurie)

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori

Inițierea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competență/atestat în diabet în baza aprobării casei de asigurări de sănătate, iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați (medicină internă, medicină de familie) în dozele și pe durata recomandate în scrisoarea medicală și aprobarea casei de asigurări de sănătate.

Protocol terapeutic pentru SITAGLIPTINA (inhibitor dipeptidil-peptidazei 4)

Inhibitorii dipeptidil-peptidazei 4 (DPP4) sunt recomandate pentru farmacoterapia DZ tip 2, fiind menționate atât în consensul ADA/EASD din 2008, cât și în recomandările ADA 2008. Ghidul pentru tratamentul hiperglicemiei postprandiale elaborat de IDF în 2007 include sitagliptina în lista antihiperglicemiantelor indicate pentru controlul glicemiei postprandiale. Având în vedere absența efectelor adverse cardiovasculare, se recomandă utilizarea incretinelor în tratamentul antihiperglicemiant al pacienților cu DZ tip 2 și boala coronariană sau insuficiență cardiacă.

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Inhibitorii dipeptidil-peptidazei 4 (DPP4)

Sunt indicați în tratamentul diabetului zaharat de tip 2:

- la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, pentru îmbunătățirea controlului glicemic, în asociere cu metformin, când dieta și exercițiul fizic plus metforminul doza maximă tolerată nu realizează un control glicemic adecvat
- la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, pentru îmbunătățirea controlului glicemic, în asociere cu o sulfoniluree, când dieta și exercițiul fizic plus sulfonilureea în monoterapie la doza maximă tolerată nu realizează un control glicemic adecvat și când metforminul nu poate fi utilizat datorită contraindicațiilor sau intoleranței.
- la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, pentru îmbunătățirea controlului glicemic, în asociere cu o sulfoniluree și metformin, când dieta și exercițiul fizic plus terapia duală cu aceste medicamente nu realizează un control glicemic adecvat.
- la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, în asociere cu agonști PPAR γ când dieta și exercițiul fizic plus agonștii PPAR γ în monoterapie nu realizează un control glicemic adecvat.
- la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 sub formă de terapie adăugată tratamentului cu insulină (cu sau fără metformin), când dieta și exercițiul fizic plus doza stabilă de insulină nu realizează un control glicemic adecvat.

II. Doze și mod de administrare

Doza de sitagliptina este de 100 mg, o dată pe zi. Se menține doza de metformin sau de agonist PPAR γ , iar sitagliptinul se administrează concomitent. În cazul în care sitagliptina este administrat în asociere cu o sulfoniluree, trebuie avută în vedere utilizarea unei doze mai mici de sulfoniluree, pentru a diminua riscul hipoglicemiei. În cazul în care este omisă o doză de sitagliptina, aceasta trebuie administrată imediat după ce pacientul își amintește. Nu trebuie administrată o doză dublă în aceeași zi.

III. Monitorizarea tratamentului:

- de către specialist diabetolog, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici;
- clinic: toleranța individuală, indici antropometrici, semne/simptome de reacție alergică, semne/simptome de hipoglicemie, examen clinic complet;
- paraclinic: parametrii de echilibru metabolic (glicemie a jeun și postprandială în funcție de fiecare caz în parte, HbA1c la inițierea tratamentului și la 3 luni, ulterior la schimbarea dozelor sau a schemei de tratament, parametrii lipidici), parametrii funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

1. Generale Inhibitorii dipeptidil-peptidazei 4 nu trebuie utilizați la pacienți cu diabet zaharat tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.

2. Hipoglicemia în cazul utilizării în asociere cu un alt antidiabetic oral În studiile clinice în care s-au administrat inhibitori dipeptidil-peptidazei 4 în monoterapie și în asociere cu medicamente care nu sunt cunoscute ca determinând hipoglicemie (de exemplu, metformin sau pioglitazonă), frecvența apariției hipoglicemiilor a fost similară cu cele raportate la pacienții la care s-a administrat placebo. În cazul asocierii inhibitorilor dipeptidil-peptidazei 4 (sitagliptina) cu sulfonilureice se impune reducerea dozei de sulfoniluree.

3. Pacienți cu insuficiență renală Nu este necesară ajustarea dozei de sitagliptina la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei [ClCr] > 50 ml/min). La pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă, experiența din studiile clinice cu sitagliptina este limitată. De aceea, nu este recomandată utilizarea sitagliptinei la acest grup de pacienți.

4. Pacienți cu insuficiență hepatică Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Sitagliptina nu a fost evaluată la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

5. Copii și adolescenți Inhibitorii dipeptidil-peptidazei 4 nu sunt recomandat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea medicamentului.

6. Sarcina și alăptarea Nu există date adecvate privind utilizarea inhibitorilor dipeptidil-peptidazei 4 la femeile gravide și în cursul alăptării.

VI. Efecte adverse:

- cefalee;
- susceptibilitate crescută pentru infecții la nivelul căilor aeriene superioare.

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu gliptine va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori

Inițierea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competență/atestat în diabet în baza aprobării casei de asigurări de sănătate, iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați (medicină internă, medicină de familie) în dozele și pe durata recomandate în scrisoarea medicală și aprobarea casei de asigurări de sănătate.

DCI: SAXAGLIPTINUM

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Saxagliptina este indicată la pacienții adulți cu vârsta de 18 ani și peste, diagnosticați cu T2DM în vederea ameliorării controlului glicemic

1. în terapia orală dublă în asociere cu:

- metformin, atunci când monoterapia cu metformin, împreună cu dieta și exercițiile fizice, nu asigură un control glicemic optim.
- o sulfoniluree, atunci când monoterapia cu sulfoniluree, împreună cu măsurile de optimizare a stilului de viață nu asigură un control adecvat al glicemiei la pacienții la care administrarea de metformin este considerată inadecvată.

2. în terapie combinată, în asociere cu insulină, când acest tratament împreună cu dieta și exercițiile fizice, nu asigură un control adecvat al glicemiei

II. Doze și mod de administrare

Doza recomandată de Saxagliptină este de 5 mg administrată o dată pe zi. Comprimatele de Saxagliptină nu trebuie divizate. În cazul administrării Saxagliptină în asociere cu o sulfoniluree, poate fi necesară reducerea dozelor de sulfonilureice, în scopul reducerii riscului de hipoglicemie.

III. Monitorizarea tratamentului

- de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competență/atestat în diabet, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici;
- clinic: toleranță individuală, semne/simptome de reacție alergică
- paraclinic: parametrii de echilibru metabolic (glicemie bazală și postprandială în funcție de fiecare caz în parte), HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, parametrii funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

IV. Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți, antecedente de reacție de hipersensibilitate gravă, inclusiv reacție anafilactică, șoc anafilactic și angioedem la administrarea oricărui inhibitor de DDP4.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale. Saxagliptina nu trebuie utilizat la pacienți cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

Pancreatită. După punerea pe piață a saxagliptinului s-au raportat spontan cazuri de reacții adverse de tipul pancreatitei acute. Pacienții trebuie informați cu privire la simptomul caracteristic al pancreatitei acute: durere abdominală persistentă, severă.

Insuficiență renală. Este recomandată ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă. Saxagliptinul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă și nu este recomandată utilizarea la pacienții cu boală renală în stadiul terminal.

Insuficiență hepatică. Saxagliptinul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și nu este recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

VI. Retratament. Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu saxagliptină va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist sau medicul cu competență/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

VII. Prescriptori. Inițierea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competență/atestat în diabet în baza aprobării casei de asigurări de sănătate iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați

(medicină internă, medicină de familie) în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală și aprobarea casei de asigurări de sănătate.

DCI: DAPAGLIFOZINUM

I. Criterii de includere în tratamentul specific

Dapagliflozin este indicat la pacienții adulți cu vârsta de 18 ani și peste, cu T2DM pentru ameliorarea controlului glicemic

tratament adjuvant asociat (dublă terapie)

- în asociere cu metformin, sulfoniluree, insulină, atunci când acestea, împreună cu măsurile ce vizează optimizarea stilului de viață, nu asigură un control glicemic corespunzător

II. Doze și mod de administrare

Doza recomandată de dapagliflozin este de 10 mg administrată o dată pe zi, ca tratament adjuvant asociat terapiei hipoglicemiante menționate anterior. Atunci când dapagliflozin este utilizat în asociere cu insulină sau un secretagog al insulinei, cum este o sulfoniluree, se poate lua în considerare utilizarea unei doze mai mici de insulină sau de secretagog al insulinei pentru a reduce riscul hipoglicemiei.

III. Monitorizarea tratamentului

- de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competență/atestat în diabet, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici.
- clinic: toleranță individuală, semne/simptome de reacție alergică
- paraclinic: parametri de echilibru metabolic (glicemie bazală și postprandială în funcție de fiecare caz în parte), HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, parametri funcției renale înainte de inițierea tratamentului și ulterior periodic.

IV. Contraindicații

Dapagliflozin este contraindicat la pacienți cu hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale. Dapagliflozin nu trebuie utilizat la pacienți cu diabet zaharat de tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.

Insuficiență renală. Eficacitatea dapagliflozin este dependentă de funcția renală, iar eficacitatea este redusă la pacienții care au insuficiență renală moderată și probabil absentă la pacienții cu insuficiență renală severă. Din grupul subiecților cu insuficiență renală moderată o proporție mai mare de subiecți tratați cu dapagliflozin a avut reacții adverse legate de creșterea concentrației plasmatice a creatininei, fosforului, hormonului paratiroidian și hipotensiune arterială, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo. Utilizarea Dapagliflozin nu este recomandată la pacienți cu insuficiență renală moderată până la severă. Se recomandă monitorizarea funcției renale înainte de inițierea tratamentului cu dapagliflozin și apoi cel puțin o dată pe an înainte de inițierea tratamentului concomitent cu medicamente care pot reduce funcția renală și apoi periodic, în cazul unei funcții renale apropiată de stadiul moderat al insuficienței renale, de cel puțin 2 - 4 ori pe an. Dacă funcția renală scade sub $\text{ClCr} < 60 \text{ ml/min}$ sau $\text{RFGe} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, tratamentul cu dapagliflozin trebuie întrerupt.

Insuficiența hepatică. Experiența obținută din studiile clinice efectuate la pacienții cu insuficiență hepatică este limitată.

VI. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu saxagliptină va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist sau medicul cu competență/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

VII. Prescriptori: Inițierea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competență/atestat în diabet în baza aprobării casei de asigurări de sănătate iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați (medicină internă, medicină de familie) în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală și aprobarea casei de asigurări de sănătate.

DCI: COMBINAȚII (SITAGLIPTINUM + METFORMINUM)

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Combinăția (sitagliptina + metformin) este indicată la pacienții adulți, diagnosticați cu T2DM, ca adjuvant la dietă și exercițiu fizic, în vederea ameliorării controlului glicemic:

- la pacienți controlați inadecvat cu doza maximă tolerată de metformin în monoterapie sau la cei care au fost deja tratați cu asocierea dintre sitagliptin și metformin.
- La pacienții controlați inadecvat cu doza maximă tolerată de metformin și o sulfoniluree - terapie triplă
- La pacienții controlați inadecvat cu doza maximă tolerată de metformin și un agonist PPAR γ (tiazolidindionă) - terapie triplă
- La pacienții la care doza stabilă de insulină și metformin în monoterapie nu realizează un control glicemic adecvat - terapie triplă

II. Doze și mod de administrare

Doza tratamentului antihiperglicemic cu Combinăția (sitagliptina + metformin) trebuie individualizată în funcție de regimul actual al pacientului, eficacitate și tolerabilitate, fără a se depăși doza zilnică maximă recomandată de 100 mg sitagliptin.

III. Monitorizarea tratamentului:

- de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competență/atestat în diabet, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici;
- clinic: toleranță individuală, semne/simptome de reacție alergică
- paraclinic: parametrii de echilibru metabolic (glicemie bazală și postprandială în funcție de fiecare caz în parte), HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, parametrii funcției renale înainte de inițierea tratamentului și ulterior periodic.

IV. Contraindicații

Combinăția (sitagliptina + metformin) este contraindicată la pacienți cu hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți, cetoacidoză diabetică, precomă diabetică, insuficiență renală moderată și severă,

condiții acute cu potențial de alterare a funcției renale, boală acută sau cronică, care ar putea determina hipoxie tisulară, insuficiență hepatică, intoxicație alcoolică acută, alcoolism, alăptare.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale. Combinația (sitagliptina + metformin) nu trebuie utilizată la pacienți cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

Pancreatită. După punerea pe piață au fost raportate spontan reacții adverse de pancreatită acută. Pacienții trebuie informați despre simptomul caracteristic al pancreatitei acute: durere abdominală severă, persistentă.

Insuficiență renală. Metforminul și sitagliptinul sunt cunoscute a fi excretate prin rinichi în mod substanțial. Acidoza lactică asociată cu metformin se intensifică cu gradul de afectare al funcției renale, de aceea, concentrațiile serice de creatinină trebuie determinate cu regularitate: cel puțin o dată pe an la pacienții cu funcție renală normală, cel puțin de două până la patru ori pe an la pacienții cu valori ale creatininei serice la sau peste limita superioară a valorilor normale și la pacienții vârstnici.

VI. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu saxagliptină va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist sau medicul cu competență/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

VII. Prescriptori: Inițierea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competență/atestat în diabet în baza aprobării casei de asigurări de sănătate iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați (medicină internă, medicină de familie) în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală și aprobarea casei de asigurări de sănătate.

DCI: COMBINAȚII (SAXAGLIPTINUM + METFORMIN) (concentrația 2,5 mg/1000 mg)

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Combinația (saxagliptina + metformin) este indicată la pacienții adulți cu vârsta de 18 ani și peste, diagnosticați cu T2DM în vederea ameliorării controlului glicemic la cei inadecvat controlați cu doza maximă tolerată de

metformin în monoterapie sau la cei care sunt deja tratați cu combinația de saxagliptin și metformin sub formă de comprimate separate.

II. Doze și mod de administrare

Doza din combinația (saxagliptina + metformin) trebuie să asigure doza de saxagliptină 2,5 mg de două ori pe zi (o doză zilnică totală de 5 mg).

III. Monitorizarea tratamentului

- de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competență/atestat în diabet, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici
- clinic: toleranță individuală, semne/simptome de reacție alergică
- paraclinic: parametri de echilibru metabolic (glicemie bazală și postprandială în funcție de fiecare caz în parte), HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, parametri funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți, antecedente de reacție de hipersensibilitate gravă, inclusiv reacție anafilactică, șoc anafilactic și angioedem la administrarea oricărui inhibitor de DDP4, cetoacidoză diabetică, pre-comă diabetică, insuficiență renală moderată și severă (clearance al creatininei < 60 ml/min), condiții medicale acute cu potențial de afectare a funcției renale (deshidratare, infecție severă, șoc), suferință acută sau cronică ce poate determina hipoxie tisulară, insuficiență hepatică, intoxicație acută cu alcool etilic, alcoolism, alăptare.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale. Combinația (saxagliptina + metformin) nu trebuie utilizată la pacienți cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

Pancreatită. După punerea pe piață a saxagliptinului s-au raportat spontan cazuri de reacții adverse de tipul pancreatitei acute. Pacienții trebuie informați cu privire la simptomul caracteristic al pancreatitei acute: durere abdominală persistentă, severă.

Insuficiență renală. Deoarece metforminul este excretat renal, concentrațiile serice de creatinină trebuie determinate în mod regulat: cel puțin o dată pe an la pacienții cu funcție renală normală și de cel puțin două până la patru ori pe an la pacienții cu concentrații plasmatiche ale creatininei la sau peste limita superioară a normalului și la pacienții vârstnici. Este recomandată ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă. Saxagliptinul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă și nu este recomandată utilizarea la pacienții cu boală renală în stadiul terminal.

VI. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu saxagliptină va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist sau medicul cu competență/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

VII. Prescriptori: Inițierea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competență/atestat în diabet în baza aprobării casei de asigurări de sănătate iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați (medicină internă, medicină de familie) în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală și aprobarea casei de asigurări de sănătate.

Protocol terapeutic pentru Exenatida

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

A. Exenatida este indicată în tratamentul diabetului zaharat tip 2, în asociere cu metformină și/sau cu derivați de sulfoniluree, la pacienții care nu au realizat control glicemic adecvat.

1. în terapia dublă în asociere cu:

- metformina, la pacienții cu glicemia insuficient controlată, după cel puțin 3 luni de respectare a indicațiilor de modificare a stilului de viață și de administrare a metforminului în doza maximă tolerată (valoarea HbA1c > 7%)
- un derivat de sulfoniluree la pacienții care prezintă intoleranță la metformină sau pentru care metformina este contraindicată, glicemia fiind insuficient controlată deși măsurile de respectare a stilului de viață și administrarea unui derivat de sulfoniluree, în doza maximă tolerată au fost aplicate de cel puțin 3 luni (valoarea HbA1c > 7%).

2. în terapia triplă

- la pacienți cu DZ tip 2 la care, după cel puțin 3 luni de respectare a indicațiilor de modificare a stilului de viață și de administrare a metforminului în asociere cu derivați de sulfoniluree, în doze maxime tolerate, valoarea HbA1c > 7%.

B. Exenatida este indicată în tratamentul diabetului zaharat tip 2 ca tratament adjuvant la insulină bazală, cu sau fără metformin și/sau pioglitazonă la adulții la care nu s-a obținut un control glicemic adecvat cu aceste medicamente.

II. Doze și mod de administrare

Tratamentul cu EXENATIDĂ trebuie inițiat cu 5 µg exenatidă per doză, administrate de două ori pe zi (BID) timp de cel puțin o lună, pentru a îmbunătăți tolerabilitatea. Ulterior, doza de exenatidă poate fi crescută la 10 µg BID pentru a îmbunătăți și mai mult controlul glicemic.

Dozele mai mari de 10 µg BID nu sunt recomandate.

EXENATIDA se poate administra oricând în perioada de 60 minute dinaintea mesei de dimineață și de seară (sau a celor două mese principale ale zilei, separate printr-un interval de aproximativ 6 ore sau mai mult).

EXENATIDA nu trebuie administrat după mese. Dacă o injecție a fost omisă, tratamentul trebuie continuat cu următoarea doză programată.

Fiecare doză trebuie administrată ca injecție subcutanată în coapsă, abdomen sau partea superioară a brațului.

III. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

1. Pacientul va fi monitorizat. Eficiența terapiei trebuie probată la intervale regulate de 1 - 3 luni.
2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficiența acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a jeun și postprandială (acolo unde este posibil și a HbA1c).
3. Schemele terapeutice instituite vor fi menținute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic și sunt de folos la obținerea și menținerea echilibrului metabolic în țintele propuse). La rezultate similare (în termenii țințelor terapeutice și ai calității vieții pacientului) vor fi menținute schemele terapeutice cu un raport cost-eficiență cât mai bun.

IV. Contraindicații

- 1 Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

2. EXENATIDA nu trebuie utilizat la pacienții cu diabet zaharat tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

V. Precauții

1. La pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei 50 - 80 ml/min), nu este necesară ajustarea dozajului EXENATIDA. La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance al creatininei: 30 - 50 ml/min), creșterea dozei de la 5 µg la 10 µg trebuie aplicată conservator. EXENATIDA nu este recomandat la pacienții cu nefropatii în stadiu terminal sau cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min).

2. Pacienți cu insuficiență hepatică - La pacienții cu insuficiență hepatică nu este necesară ajustarea dozajului EXENATIDA.

3. Copii și adolescenți - Nu există experiență la copii și la adolescenți sub 18 ani.

4. Nu există date adecvate rezultate din utilizarea EXENATIDA la femeile gravide.

5. Hipoglicemia

Atunci când se adaugă exenatida la terapia existentă cu metformină, poate fi continuată administrarea dozei curente de metformină, deoarece nu se anticipează risc crescut de hipoglicemie, în comparație cu administrarea metforminei în monoterapie. Atunci când exenatida se adaugă la terapia cu sulfoniluree, trebuie luată în considerare reducerea dozei de sulfoniluree, pentru a reduce riscul de hipoglicemie.

6. Doza de EXENATIDA nu necesită ajustări de la o zi la alta în funcție de glicemia auto-monitorizată. Cu toate acestea, auto-monitorizarea glicemiei poate deveni necesară, pentru ajustarea dozei sulfonilureelor.

7. EXENATIDA nu trebuie utilizat la pacienții cu diabet zaharat tip 2 care necesită insulinoterapie din cauză insuficienței celulelor beta.

8. Injectarea intravenoasă sau intramusculară a EXENATIDA nu este recomandată.

VI. Reacții adverse

Tulburări gastro-intestinale. Reacția adversă cea mai frecvent raportată a fost greața. Odată cu continuarea tratamentului, frecvența și severitatea tulburărilor gastrointestinale au scăzut la majoritatea pacienților.

Reacțiile la locul injectării. De regulă, aceste reacții au fost ușoare și nu au dus la întreruperea administrării EXENATIDEI.

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori

Inițierea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competență/atestat în diabet în baza aprobării casei de asigurări de sănătate, iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați (medicină internă, medicină de familie) în dozele și pe durata recomandate în scrisoarea medicală și aprobarea casei de asigurări de sănătate.

Tratamentul complicațiilor cronice

Complicațiile cronice microvasculare sunt specifice diabetului zaharat și apar ca urmare a expunerii îndelungate la hiperglicemie dar și a unor factori genetici recunoscuți. Aceste complicații includ retinopatia, nefropatia și neuropatia diabetică. Complicațiile microvasculare pot apărea atât la pacienții cu DZ 1 cât și la cei cu DZ 2, deși aceștia au în principal, afectare macrovasculară, cauza principală de deces fiind infarctul miocardic sau accidentul vascular cerebral. Durata de evoluție a diabetului zaharat și nivelul controlului glicemic sunt elementele determinante în apariția și progresia complicațiilor cronice.

PROTOCOL TERAPEUTIC PENTRU COMBINAȚII (cod ATC: B03BA51 și A11DBN1)*)

Substanța activă: o capsulă moale conține benfotiamină 40 mg, clorhidrat de piridoxină 90 mg, cianocobalamină 250 µg.

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Afecțiuni de diferite etiologii ale sistemului nervos periferic, de exemplu afecțiuni inflamatorii și dureroase ale nervilor periferici, polineuropatie diabetică și alcoolică, paralizie de nerv facial, nevralgie de trigemen, sindroame radiculare, sindrom cervico-brahial, erizipel și altele. Se recomandă și în cazurile de convalescență prelungită și în geriatrie.

II. Doze și mod de administrare

Doza recomandată este de o capsulă moale de 3 - 4 ori. În cazuri mai puțin severe și în cazul unei ameliorări semnificative se recomandă reducerea dozei la 1 - 2 capsule moi zilnic. Capsulele moi se administrează întregi, după mese, cu puțin lichid.

III. Contraindicații

Hipersensibilitate la oricare dintre componentii produsului.

Tumori maligne.

IV. Atenționări și precauții speciale

Utilizarea la pacienții cu psoriazis trebuie să fie bine întemeiată deoarece vitamina B₁₂ poate agrava manifestările cutanate.

Interacțiuni cu alte produse medicamentoase. Dozele terapeutice de vitamina B₆ pot reduce eficacitatea L-Dopa. Alte interacțiuni au fost observate cu izoniazida, D-penicilamina și cicloserina.

Sarcina și alăptarea

Administrarea unor doze zilnice de până la 25 mg vitamină B₆ în timpul sarcinii și alăptării nu determină reacții adverse. Datorită faptului că o capsulă moale Milgamma N conține de 90 mg se recomandă evitarea utilizării acestuia în sarcină și în timpul alăptării.

V. Reacții adverse

În cazuri izolate, pot să apară reacții de hipersensibilitate (erupții cutanate, urticarie, șoc). Datorită conținutului mare de glicerol pot să apară cefalee, iritație gastrică și diaree.

VI. Prescriptori

Inițierea se face de către medicii în specialitatea diabet zaharat nutriție și boli metabolice și/sau medicii cu competență/atestat în diabet; continuarea se poate face și de către medicii de familie, în doza și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

PROTOCOL TERAPEUTIC PENTRU ACIDUM TIOCTICUM (ALFALIPOICUM)*)

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Acidul alfa-lipoic este indicat pentru tratamentul tulburărilor senzitive din polineuropatia diabetică.

II. Doze și mod de administrare

La adulți, în cazul tulburărilor senzitive din polineuropatie diabetică, doza recomandată este de 600 mg acid alfa-lipoic pe zi.

Modul și durata de administrare

Medicamentul poate fi administrat independent de mese, cu suficient lichid.

(Deoarece acidul alfa-lipoic interacționează cu alimentele, se recomandă administrarea medicamentului a jeun, pentru a îmbunătăți absorbția).

Deoarece polineuropatia diabetică este o boală cronică, poate fi necesar tratament cronic. Decizia asupra fiecărui caz trebuie să aparțină medicului care tratează pacientul.

III. Contraindicații

Acidul alfa-lipoic este contraindicat la pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la acid alfa-lipoic sau la oricare dintre excipienții produsului.

IV. Atenționări și precauții speciale

La copii și adolescenți nu se recomandă tratamentul cu acidul alfa-lipoic, deoarece nu există experiență clinică pentru aceste grupe de vârstă.

Deoarece nu sunt disponibile date cu privire la siguranța administrării acidului alfa-lipoic în timpul sarcinii, se recomandă ca pacienta, după apariția sarcinii, să nu continue să utilizeze acidul alfa-lipoic decât la recomandarea medicului. Nu se cunoaște dacă acidul alfa-lipoic se excretă în laptele matern. De aceea, acidul alfa-lipoic nu trebuie administrat niciodată în timpul alăptării.

Interacțiuni cu alte produse medicamentoase, alte interacțiuni

Nu se poate exclude faptul că administrarea concomitentă a acidului alfa-lipoic poate diminua efectului cisplatinei. Efectul insulinei și antidiabeticelor orale de scădere a glicemiei crescute, poate fi potențat. De aceea, se recomandă un control glicemic repetat, mai ales la începutul terapiei cu acid alfa-lipoic. În cazuri izolate, poate fi necesară scăderea dozei de insulină, respectiv de antidiabetice orale, pentru a evita apariția hipoglicemiilor.

În timpul tratamentului cu acidul alfa-lipoic este contraindicat consumul de alcool etilic, deoarece alcoolul etilic și metabolizii acestuia scad efectul terapeutic al acidului alfa-lipoic.

V. Reacții adverse

Până în prezent nu s-au raportat reacții adverse după administrarea de preparate medicamentoase care conțin acid alfa-lipoic. Totuși, reacțiile adverse care sunt cunoscute că apar după administrare intravenoasă nu poate fi exclusă cu certitudine în relația administrării acestor comprimate filmate. Ocazional, după administrarea rapidă în perfuzie pot să apară cefalee, dispnee, care ulterior dispar spontan. La locul de puncție sau sistemic, pot să apară reacții alergice cu urticarie și erupții cutanate locale sau chiar șoc. În cazuri izolate, după administrarea intravenoasă a medicamentului, s-au observat crampe musculare, diplopie, purpură și trombocitopatii. În cazuri izolate, datorită creșterii utilizării glucozei, pot să apară hipoglicemii.

VI. Prescriptori

Inițierea terapiei se face de către medicii din specialitatea diabet zaharat, nutriție și boli metabolice și/sau medici cu competență/atestat în diabet și/sau medici din specialitatea neurologie; continuarea terapiei se poate face și de către medicii de familie în doza și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

DCI: TICAGRELOR

I. Indicații

Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți cu sindrom coronarian acut tratați prin proceduri intervenționale percutane, numai după implantarea unei proteze endovasculare (stent)

II. Criterii de includere

- a) Vârstă peste 18 ani;
- b) Pacienți cu sindrom coronarian acut (angina instabilă, infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST (NSTEMI) sau infarct miocardic cu supradenivelare de ST (STEMI), tratați prin proceduri intervenționale percutane care s-au asociat cu implantarea unei proteze endovasculare (stent coronarian).

III. Contraindicații și precauții de administrare

- a) Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- b) Sângerare patologică activă;
- c) Antecedente de hemoragii intracraniene;
- d) Insuficiență hepatică severă;
- e) Administrarea concomitentă a ticagrelor cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, ketoconazol, claritromicină, nefozodonă, ritonavir și atazanavir), deoarece administrarea concomitentă poate determina creșterea marcată a expunerii la ticagrelor.

IV. Durata tratamentului

12 luni de la evenimentul coronarian acut asociat cu implantarea unei proteze endovasculare, cu excepția cazului în care întreruperea administrării este indicată clinic.

V. Tratament

După inițierea cu o doză unică de încărcare de 180 mg (două comprimate de 90 mg), tratamentul cu ticagrelor se continuă cu 90 mg de două ori pe zi.

Tratamentul se prescrie la fiecare 28 de zile.

Pacienții care utilizează ticagrelor trebuie să utilizeze zilnic și AAS în doză mică, cu excepția cazurilor în care există contraindicații specifice ale AAS.

VI. Monitorizare

Tratamentul cu ticagrelor nu necesită monitorizare de laborator.

VII. Prescriptori

Inițierea tratamentului se face de către medicii în specialitatea cardiologie, chirurgie cardiovasculară și chirurgie vasculară. Continuarea tratamentului se face de către medicii specialiști (cardiologi sau medicina internă) sau de către medicii de familie, pe baza scrisorii medicale.”

DCI: DABIGATRANUM ETEXILATUM

1. Indicații:

Prevenția primară a evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care au suferit o intervenție chirurgicală de protezare completă a genunchiului

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 638 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

2. Criterii de includere:

Toți pacienții care sunt eligibili a suferi o artroplastie de genunchi și care nu se încadrează în vreunul din criteriile de excludere

3. Criterii de excludere:

- hipersensibilitate la substanța activă;
- pacienți cu insuficiență renală severă (clearance la creatinină mai mic de 30 ml/min);
- sângerări active, semnificative din punct de vedere clinic;
- pacienți cu insuficiență hepatică, cu transaminazele mai mari de cel puțin 2 ori decât limita normală;
- greutate corporală mai mică de 50 kg sau mai mare de 110 kg, la dozele recomandate;
- copii și adolescenți;
- sarcina și alăptarea;
- leziuni sau afecțiuni ce constituie un factor de risc important pentru sângerări majore. Acestea pot include: ulceratii gastrointestinale curente sau recente, prezența unei formațiuni tumorale maligne cu risc crescut de sângerare, leziuni recente la nivelul creierului sau a măduvei vertebrale, intervenții chirurgicale cerebrale, spinale sau oftalmologice recente, hemoragii intracraniene recente, varice esofagiene prezente sau suspectate, malformații arteriovenoase, anevrisme vasculare sau anomalii vasculare majore intraspinale sau intracerebrale;
- tratamentul concomitent cu orice alte medicamente anticoagulante, de exemplu heparine nefracționate (HNF), heparine cu masă moleculară mică, derivați heparinici, anticoagulante orale, cu excepția cazului specific în care se modifică tratamentul anticoagulant sau atunci când HNF sunt administrate în dozele necesare pentru a menține funcțional cateterul venos central sau cateterul arterial;
- tratament concomitent cu ketoconazol, ciclosporină, itraconazol, dronedaronă, tacrolimus, ritonavir;
- proteză valvulară cardiacă mecanică ce necesită tratament cu anticoagulante;
- administrare concomitentă de inhibitori selectivi de recaptare a serotoninei (SSRIs) sau inhibitori de recaptare a serotonin-norepinefrinei (SNRIs);

- administrare concomitentă de rifampicină, carbamazepină sau fenitoină.

4. Tratament:

Doze:

Doza recomandată este de 220 mg o dată pe zi, administrată sub formă de 2 capsule de 110 mg. Tratamentul trebuie inițiat cu o singură capsulă de 110 mg administrată în interval de 1 - 4 ore de la finalizarea intervenției chirurgicale și trebuie continuat cu 2 capsule o dată pe zi, timp de 10 zile.

Durata tratamentului: 10 zile

Se diminuează dozele la 75 mg, administrate la 1 - 4 ore de la finalizarea operației, apoi 150 mg/zi, 2 comprimate de 75 mg, timp de 10 zile la:

- pacienți cu insuficiență renală moderată (ClCr 30 - 50 ml/min.);
- pacienți cu vârsta de peste 75 ani;
- pacienți ce primesc concomitent tratament cu verapamil, amiodaronă, chinidină.

Monitorizarea tratamentului:

- evaluarea clearance-ului la creatinină. Când se suspectează o alterare a acesteia dintr-un motiv oarecare (deshidratare, hipovolemie, asocieri medicamentoase ș.a.);
- se vor urmări cu atenție eventualele semne de sângerare pe toată durata terapiei (valorile hemoglobinei și hematocritului).

5. Criterii de oprire a tratamentului

Atunci când apar sângerări, cu anemie și implicit scăderea hemoglobinei

6. Prescriptori

Medici din specialitatea ortopedie și traumatologie

DCI: RIVAROXABANUM

1. Indicatii (doar pentru concentrația de 10mg)

Prevenirea tromboemboliei venoase (TVP) la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de elecție pentru substitutia genunchiului (proteză totală a genunchiului). Această indicație se codifică la prescriere prin codul 638 (conform clasificării internaționale a maladiilor, revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală)

Prevenirea tromboemboliei venoase (TVP) la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de elecție pentru substitutia soldului (proteză totală a șoldului). Această indicație se codifică la prescriere prin codul 633 (conform clasificării internaționale a maladiilor, revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală)

2. Criterii de includere

Toți pacienții care sunt eligibili a suferi o artroplastie de genunchi sau sold și care nu se încadrează în vreunul dintre criteriile de excludere ce urmează a fi menționate.

3. Criterii de excludere

- Insuficiența renală cu clearance la creatinina mai mic de 15 ml/minut
- Insuficiența hepatică cu ciroza Child Pugh B și C, afecțiuni hepatice asociate cu coagulopatie și risc hemoragic relevant din punct de vedere clinic
- Copii 0-18 ani
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți. Xarelto conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp), sau sindrom de malabsorbție la lactoză- galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament
- Hemoragie activă, semnificativă clinic
- Pacienți ce primesc tratament sistemic concomitent cu antimicotice azolice (ketoconazol, intraconazol, voriconazol, posaconazol) sau inhibitori ai proteazei HIV (ritonavir)
- Pacienții cu fracturi de sold
- Pacienți sub tratament cu dronedona, rifampicina
- Alăptare
- Sarcină
- Conducere vehicule și folosirea utilajelor la cei care prezintă sincope și amețeli la tratamentul cu Xarelto
- Leziune sau situație considerată a avea un risc semnificativ de sangerare majoră. Aceasta poate include ulceratia gastro-intestinală curentă sau recentă, prezenta neoplasmelor cu risc crescut de sangerare, leziune recentă la nivelul creierului sau maduvei vertebrale, intervenție chirurgicală oftalmică recentă, cerebrală sau vertebrală, hemoragie intracraniană recentă, varice esofagiene cunoscute sau suspectate, malformații arterio-

venoase, anevrism vascular sau anormalitati vasculare cerebrale sau intraspinale majore.

- Pacienti tratati concomitent cu orice alte anticoagulante de exemplu, heparina nefractionata, heparina cu greutate moleculara mica (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivate de heparina (fondaparina etc.), anticoagulante orale (warfarina, dabigatran etexilat, apixaban, etc.) exceptand situatiile de schimbare a tratamentului la sau de la rivaroxaban, sau cand heparina nefractionata este administrate la dozele necesare pentru a mentine deschis un cateter venos central sau arterial.

4. Tratament

Doza

Doza recomandata este de 10 mg rivaroxaban administrate pe cale orala, o data pe zi. Doza initiala trebuie administrate la 6-10 ore dupa interventia chirurgicala, cu conditia ca hemostaza sa fie restabilita.

Pentru pacientii supusi la o interventie chirurgicala pentru substitutia soldului se recomanda ca durata tratamentului sa fie de 5 saptamani. Pentru pacientii supusi unei interventii chirurgicale pentru substitutia genunchiului se recomanda ca durata tratamentului sa fie de 2 saptamani.

Pe toata perioada tratamentului nu este necesara monitorizarea INR-ului.

Criterii de oprire a tratamentului

- Sangerare gingivala, hemoragie la nivelul tractului gastrointestinal (incluzand hemoragie rectala), cu determinarea unei anemii posthemoragice, dureri gastro-intestinale si abdominale, dispepsie, greata, constipatie, diaree, varsaturi
- Reactie alergica, dermatita alergica, prurit inclusive generalizat
- Hemoragie cerebral si intracraniana, sincopa
- Tahicardie
- Hemoragie oculara
- Sindrom de compartiment secundar hemoragiei
- Cresterea valorilor transaminazelor
- Hemoragie la nivelul tractului uro-genital (inclusiv hematurie si menoragie), insuficienta renala (incluzand cresterea creatininei si ureii serice)

5. Prescriptori

Medici din specialitatea ortopedie-traumatologie

DCI: APIXABANUM

1. Indicații

Prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie (protezare) a genunchiului.

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 638 (conform clasificării internaționale a maladiilor, revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

2. Criterii de includere

Toți pacienții care sunt eligibili a suferi o artroplastie de genunchi și care nu se încadrează în vreunul dintre criteriile de excludere.

3. Criterii de excludere

- hipersensibilitate la substanța activă. Pacienți cu intoleranță la galactoză, deficit de lactoză sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză;
- pacienți cu insuficiență renală severă (clearance la creatinina < 15 ml/min.);
- insuficiență hepatică severă, cu ALT/AST $>$ de 2 ori peste valorile normale sau bilirubină totală $> 1,5$ ori peste valorile normale;
- pacienți cu boală hepatică asociată cu coagulopatie și risc de sângerare relevant clinic;
- sângerare activă, semnificativă clinic;
- leziune sau afecțiune, dacă este considerată factor de risc semnificativ pentru o sângerare majoră. Aceasta poate include: ulcer gastrointestinal prezent sau recent, prezența tumorilor maligne cu risc crescut de sângerare, traumatisme recente cerebrale sau medulare, intervenție chirurgicală recentă la nivelul creierului, măduvei vertebrale sau oftalmologică, hemoragie intracraniană recentă, varice esofagiene cunoscute sau suspectate, malformații arteriovenoase, anevrisme vasculare sau anomalii vasculare majore intravasculare sau intracerebrale;
- tratament concomitent cu orice alt medicament anticoagulant, de exemplu heparina nefracționată (HNF), heparine cu greutate moleculară mică (enoxaparină, daltoparină), derivate de heparină (fondaparinum), anticoagulante orale (warfarina, rivaroxaban, dabigatran etc.), cu excepția situațiilor specifice în care se realizează schimbarea tratamentului anticoagulant sau în care se administrează HNF în dozele necesare pentru a menține deschis un cateter central venos sau arterial;
- pacienți cu proteze valvulare cardiace;
- pacienți ce trebuie să suporte o intervenție chirurgicală, aflați sub tratament cu Eluquis, la aceștia se întrerupe tratamentul cu 24 - 48 de ore înainte și se reia după intervenție, atunci când a fost stabilită o hemostază adecvată;
- tratament medicamentos cu ketoconazol, itraconazol, voriconazol și posaconazol și inhibitorii proteazei HIV (ritonavir);

- asociere cu medicamente ce pot da sângerări grave: medicamente trombolitice, antagoniști ai receptorilor GPIIb/IIIa, tienopiridine (clopidogrel), dipyridamol, dextran și sulfinpirazonă;
- copii și adolescenți, sub 18 ani;
- sarcina și alăptare.

4. Tratament

Doze:

Doza recomandată este de 2,5 mg administrate de 2 ori pe zi. Prima doză trebuie administrată la 12 - 24 ore după intervenția chirurgicală. Reducerea acestui dozaj se practică la pacienții cu:

- vârsta peste 80 de ani;
- greutatea corporală mai mică de 60 kg;
- creatinină serică mai mare de 1,5 mg/dL.

Durata tratamentului:

Durata tratamentului este de la 10 până la 14 zile.

Monitorizarea tratamentului:

Evaluarea clearance-ului la creatinină când se suspectează o alterare a acesteia dintr-un motiv oarecare (deshidratare, hipovolemie, asocieri medicamentoase ș.a.)

5. Criterii de oprire a tratamentului

Atunci când apar sângerări, cu anemie severă. În caz de supradozaj se întrerupe administrarea medicamentului și se practică tratament cu plasmă proaspătă congelată, cărbune activat, hemostază chirurgicală în ultimă instanță.

6. Prescriptori

Medici din specialitatea ortopedie și traumatologie

DCI: ROMIPLOSTINUM

I. CRITERII DE INCLUDERE

- Romiplostim este considerat **tratament de linia a doua** la pacienții **adulți** cu **purpură trombocitopenică imună (idiopatică) cronică** (PTI), care sunt **refractari la alte tratamente** (de exemplu: corticosteroizi, imunoglobuline)

II. CRITERII DE EXCLUDERE

- **Insuficiența hepatică**
- **Hipersensibilitate** la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

III. TRATAMENT

- **Doze:**
 - o Romiplostim poate fi administrat o dată pe săptămână ca injecție subcutanată.
 - o **Doza inițială** de romiplostim este de **1 µg/kg**, în funcție de greutatea corporală actuală a pacientului.
 - o **Calcularea dozei**

Doza inițială sau dozele ulterioare:	$\text{Greutatea}^* \text{ în kg} \times \text{Doza exprimată în } \mu\text{g/kg} = \text{Doza individuală a pacientului în exprimată } \mu\text{g}$
Volumul care trebuie administrat:	$\text{Doza în } \mu\text{g} \times 1 \text{ ml} / 500 \mu\text{g} = \text{Cantitatea în ml ce trebuie injectată}$

Exemplu:	<p>Pacient de 75 kg căruia i se inițiază tratamentul cu 1 $\mu\text{g/kg}$ de romiplostim.</p> <p>Doza individuală a pacientului = $75 \text{ kg} \times 1 \mu\text{g/kg}$</p> <p>= 75 μg</p> <p>Cantitatea corespunzătoare de Nplate care trebuie injectată = $75 \mu\text{g} \times 1 \text{ ml} / 500 \mu\text{g} = 0,15 \text{ ml}$</p>
<p>* La inițierea tratamentului când se calculează doza de romiplostim trebuie folosită întotdeauna greutatea corporală actuală. Ajustările ulterioare se bazează numai pe modificările numărului de trombocite și se fac cu creșteri de câte 1 $\mu\text{g/kg}$ (vezi tabelul de mai jos).</p>	

- **Ajustarea dozelor:**
- Doza săptămânală de romiplostim trebuie să fie **crescută cu câte 1 $\mu\text{g/kg}$** , până când pacientul **atinge un număr de trombocite $\geq 50 \times 10^9/\text{l}$** .
- **Numărul de trombocite** trebuie **evaluat săptămânal**, până la atingerea unui număr stabil de trombocite ($\geq 50 \times 10^9/\text{l}$ timp de cel puțin 4 săptămâni fără ajustarea dozelor). **În continuare**, numărul de trombocite trebuie evaluat **în fiecare lună**.
- **Doza maximă săptămânală** de **10 $\mu\text{g/kg}$** nu trebuie depășită.
- Ajustați doza după cum urmează:

Numărul trombocitelor	Acțiune
-----------------------	---------

(x 10 ⁹ /l)	
< 50	Se crește doza săptămânală cu 1 µg/kg
> 150 timp de 2 săptămâni consecutive	Se reduce doza săptămânală cu 1 µg/kg
> 250	Nu se administrează doza, se continuă măsurarea săptămânală a numărului trombocitelor După ce numărul trombocitelor a scăzut la < 150 x 10 ⁹ /l, tratamentul se reia cu o doză săptămânală redusă cu 1 µg/kg

- Ca urmare a **variabilității interindividuale a răspunsului plachetar**, la unii pacienți numărul de trombocite poate scădea brusc sub 50 x 10⁹/l după scăderea dozei sau întreruperea tratamentului. În aceste cazuri, dacă este indicat clinic, pot fi luate în considerare valori limită mai mari ale numărului de trombocite pentru scăderea dozei (200 x 10⁹/l) și întreruperea tratamentului (400 x 10⁹/l), conform raționamentului clinic.

CRITERII DE INTRERUPERE A TRATAMENTULUI:

- **pierderea răspunsului după tratament** administrat în intervalul de doze recomandate (după patru săptămâni de tratament cu doza maximă săptămânală de 10 µg/kg romiplostim, dacă numărul trombocitelor nu crește la o valoare suficientă pentru a evita hemoragiile semnificative din punct de vedere clinic).
- **eșecul menținerii răspunsului plachetar** cu tratament administrat în intervalul de doze recomandate
- semne clinice și biologice de **insuficiență hepatică**
- **Hipersensibilitate** la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- **necomplianța** pacientului

I. PRESCRIPTORI:

- medicii din specialitatea hematologie (din unitățile sanitare nominalizate pentru derularea subprogramului)

DCI: ELTROMBOPAG

I. Indicația terapeutică:

1. Eltrombopag este indicat pentru tratamentul **adulților** cu purpură trombocitopenică imună (idiopatică) (PTI) cronică **splenectomizați** care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu corticosteroizi, imunoglobuline).
2. Eltrombopag poate fi luat în considerare în tratamentul de linia a doua a adulților **nesplenectomizați** pentru care **tratamentul chirurgical este contraindicat**.

II. Criterii de includere în tratament:

1. pacienți **adulți** cu purpură trombocitopenică imună (idiopatică) (PTI) cronică **splenectomizați** care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu corticosteroizi, imunoglobuline).
2. tratamentul de linia a doua a adulților **nesplenectomizați** pentru care **tratamentul chirurgical este contraindicat**.

III. Criterii de excludere

- hipersensibilitate la eltrombopag sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament

IV. Tratament

Doze:

- Dozele de eltrombopag trebuie individualizate în funcție de numărul de trombocite ale pacientului.
- Scopul tratamentului cu eltrombopag nu trebuie să fie de normalizare a numărului de trombocite
- Se recomandă utilizarea celei mai mici doze de eltrombopag pentru a atinge și menține un număr de trombocite $\geq 50000/\mu\text{l}$. Ajustările dozei se fac în funcție de răspunsul trombocitar.
- doza uzuală inițială la persoane cu PTI este de **un comprimat de 50 mg** Eltrombopag pe zi. Dacă pacientul provine din Asia de Est (pacienți chinezi, japonezi, taiwanezi, tailandezi sau coreeni) poate fi necesar să începerea tratamentului cu o **doză mai mică, de 25 mg**.

Administrare:

- se înghite comprimatul întreg, cu apă
- cu **4 ore înainte** de a lua Eltrombopag și timp de **2 ore după** ce se administrează Eltrombopag: **nu** se consumă nimic din următoarele:
 - **produse lactate**, precum brânză, unt, iaurt sau înghețată
 - **lapte sau cocteiluri de lapte**, băuturi ce conțin lapte, iaurt sau frișcă
 - **antiacide**, care sunt un tip de medicamente pentru indigestie și arsuri la stomac
 - unele **suplimente cu minerale și vitamine**, care includ fier, calciu,

magneziu, aluminiu, seleniu și zinc ; dacă se consumă, medicamentul nu se va absorbi în mod adecvat în organismul pacientului.

- **administrarea medicamentului se va face imediat** ce s-a amestecat pulberea cu apă. Dacă nu se va administra **în maximum 30 minute**, va trebui preparată o nouă doză.

Ajustarea dozelor:

- ajustarea standard a dozei de eltrombopag, fie creștere, fie reducere, este de 25 mg o dată pe zi.
- trebuie să se aștepte cel puțin 2 săptămâni pentru a observa efectul oricărei ajustări a dozei asupra răspunsului trombocitar al pacientului, înainte de a lua în considerare o altă ajustare a dozei.

Asociere: Eltrombopag poate fi asociat altor medicamente pentru PTI. Doza medicamentelor pentru PTI administrate concomitent trebuie modificată, conform necesităților medicale, pentru a evita creșterile excesive ale numărului de trombocite în timpul tratamentului cu eltrombopag.

V. Monitorizarea tratamentului:

Înainte de inițierea tratamentului

- control oftalmologic pentru cataractă
- hemoleucograma completa (inclusiv numărul de trombocite, frotiu din sange periferic)
- examene biochimice: glicemie, probe hepatice (transaminaze, bilirubina)
- la pacienții nesplectomizați, trebuie inclusă o evaluare privind splenectomia.

Periodic (ritmicitate stabilită de medic):

- control oftalmologic pentru cataractă
- hemoleucograma completa (inclusiv numărul de trombocite și frotiu din sange periferic) repetată la anumite intervale de timp .
- examene biochimice: glicemie, probe hepatice (transaminaze, bilirubina), feritina (sau sideremie și CTLF),
- în caz de asociere interferon cu Eltrombopag se va monitoriza apariția oricăror semne de sângerare la nivelul stomacului sau intestinelor după oprirea tratamentului cu Eltrombopag.
- monitorizarea cardiacă

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Eltrombopag (Eltrombopag)

- dacă numărul de trombocite nu crește până la un nivel suficient pentru a preveni sângerarea importantă clinic după patru săptămâni de tratament cu o doză de eltrombopag 75 mg o dată pe zi.
- pacienții trebuie evaluați periodic din punct de vedere clinic și continuarea tratamentului trebuie decisă individualizat de către medicul curant.

- funcția hepatică trebuie evaluată înainte de începerea tratamentului și apoi periodic; tratamentul cu eltrombopag trebuie întrerupt dacă valorile de ALT cresc ($\geq 3 \times$ LSVN la pacienți cu funcție hepatică normală sau $\geq 3 \times$ față de valorile inițiale la pacienți cu creșteri ale valorilor transaminazelor înainte de tratament) și sunt:
 - progresive sau
 - persistente timp de ≥ 4 săptămâni sau
 - însoțite de creșterea bilirubinei directe sau
 - însoțite de simptome clinice de leziune hepatică sau dovezi de decompensare hepatică.
- la întreruperea tratamentului, este posibilă reapariția trombocitopeniei.

VII. Prescriptori

Tratamentul cu eltrombopag trebuie inițiat și monitorizat de către un medic hematolog. (din unitățile sanitare nominalizate pentru derularea subprogramului).

DCI: EPOETINUM ZETA

Indicații

1. Tratatamentul anemiei (hemoglobină sub 11 g/dL) din Boala cronică de rinichi, atât la pacienții în faza predializă cât și la pacienții supuși dializei, dacă au fost excluse alte cauze ale anemiei și a fost atins echilibrul fierului optim pentru eritropoieză (feritină serică peste 200 ng/mL și indice de saturare a transferinei peste 20%).

Tratament

Obiectivul tratamentului

Obiectivul tratamentului este menținerea hemoglobinei pacientului între 10 și 12 g/dL, pentru a reduce simptomatologia asociată anemiei, a evita transfuziile, minimalizând, în același timp, riscul reacțiilor adverse (accident vascular cerebral, tromboza căii de abord vascular).

Doze

Doza inițială

Este de 50 UI/kg de 3 ori pe săptămână, subcutanat sau intravenos la bolnavii hemodializați și la cei predializați, și de 50 UI/kg de 2 ori pe săptămână la bolnavii dializați peritoneal.

Ajustarea dozei inițiale

Se face în funcție de valorile hemoglobinei determinate din două în două săptămâni, până la atingerea hemoglobinei țintă:

1. dacă Hb crește cu mai mult de 1 g/dL la 2 săptămâni, se reduce doza cu 50%;
 2. dacă Hb crește cu mai puțin de 0,5 g/dL la 2 săptămâni, se crește doza cu 50%;
 3. dacă Hb crește cu 0,5 - 1g/dL la 2 săptămâni, doza de ASE nu se modifică.
- Doza maximă nu trebuie să depășească 200 UI/kg de 3 ori pe săptămână.

Doza de întreținere

După atingerea Hb țintă, doza de ASE trebuie redusă până la doza de întreținere, respectiv doza minimă care asigură menținerea nivelului țintă al Hb, administrată subcutanat sau intravenos.

Doza săptămânală totală recomandată este între 75 și 300 UI/kg pentru bolnavii hemodializați.

Pentru bolnavii dializați peritoneal, doza recomandată este între 25 și 50 UI/kg de 2 ori pe săptămână în 2 doze egale.

Pentru bolnavii predializați, doza maximă nu trebuie să depășească 150 UI/kg de 3 ori pe săptămână, 240 UI/kg (până la un maxim de 20000 UI) o dată pe săptămână sau 480 UI/kg (până la un maxim de 40000 UI) o dată la 2 săptămâni.

Doza de întreținere este continuată nedefinit, atât timp cât hemoglobina se menține între 11 - 12 g/dL.

Tratamentul cu epoetinum zeta este întrerupt dacă:

1. media ultimelor trei determinări lunare ale hemoglobinei la bolnavi tratați cu epoetinum zeta este mai mare de 13,5 g/dL, iar bolnavul va fi monitorizat apoi lunar;

2. este diagnosticată anemie aplazică asociată epoetin: anemie severă (scăderea bruscă a hemoglobinei 0,5 - 1 g/dL pe săptămână, neexplicată, în pofida continuării tratamentului cu ASE sau necesitatea administrării a 1 - 2 unități de masă eritrocitară pentru menținerea nivelului Hb), hiporegenerativă (scăderea numărului de reticulocite sub $10 \times 10^9/L$) și hipoplazie sau aplazie exclusivă a seriei roșii (sub 5% eritroblaști, fără infiltrare la examenul măduvei osoase, celularitate medulară normală, cu dovada blocării maturării precursorilor seriei roșii) și evidențierea anticorpilor serici blocați anti-eritropoietină.

Monitorizare

1. Hemoglobina trebuie monitorizată la două săptămâni până la atingerea dozei de întreținere și lunar după stabilirea dozei de întreținere.

2. Indicele de saturare a transferinei și feritina serică trebuie monitorizate la trei luni, pe toată durata tratamentului cu epoetin.

Prescriptori

Medici din specialitatea nefrologie

DCI: METOXYPOLYETHYLENE GLYCOL EPOETIN BETA

Indicații

Tratamentul anemiei (hemoglobină sub 11 g/dL) din Boala cronică de rinichi, atât la pacienții în faza predializă cât și la pacienții supuși dializei dacă au fost excluse alte cauze ale anemiei și a fost atins echilibrul fierului optim pentru eritropoieză (ferritină serică peste 200 ng/mL și indice de saturare a transferinei peste 20%).

Tratament

Obiectivul tratamentului

Obiectivul tratamentului este menținerea hemoglobinei pacientului între 10 și 12 g/dL, pentru a reduce simptomatologia asociată anemiei, a evita transfuziile, minimalizând în același timp riscul reacțiilor adverse (accident vascular cerebral, tromboza căii de abord vascular).

Doze

1. Doza inițială

a. la pacienții în faza predializă doza recomandată este de 1,2 micrograme/kg, administrată o dată pe lună în injecție unică subcutanată sau 0.6 mcg/kg o dată la două săptămâni în injecție unică intravenoasă sau subcutanat

b. la pacienții dializați 0.6 mcg/kg o dată la două săptămâni (bolnavii cu transplant sau cu diabet zaharat pot necesita doze mai mari), în injecție unică intravenoasă sau subcutanat

Ajustarea dozei se face în funcție de valorile hemoglobinei determinate din două în două săptămâni, până la atingerea hemoglobinei țintă, dar nu mai frecvent de o dată pe lună:

a. dacă Hb crește cu mai mult de 1 g/dL la 2 săptămâni sau valoarea Hb se apropie de 12 g/dl (7,45 mmol/l), se reduce doza cu 25%;

b. dacă Hb crește cu mai puțin de 0,5 g/dL la 2 săptămâni, se crește doza cu 25%;

c. dacă Hb crește cu 0,5 - 1 g/dL la 2 săptămâni, doza de ASE (agenți de stimulare a eritropoezei) nu se modifică.

2. După atingerea Hb țintă, doza de metoxipoli-etilenglicol epoietin beta se reduce cu 25% pe lună până la doza de întreținere, respectiv doza minimă care asigură menținerea nivelului țintă al Hb. Administrarea se face pe cale subcutanată sau intravenoasă, o dată la două săptămâni sau subcutanat o dată pe lună. La pacienții tratați o dată la fiecare 2 săptămâni, a căror valoare a hemoglobinei este de

peste 10 g/d (6,21 mmol/l), se poate administra MPGE o dată pe lună, în doză de 2 ori mai mare decât doza administrată anterior o dată la fiecare 2 săptămâni. Doza de întreținere este continuată nedefinit, atât timp cât hemoglobina se menține între 11 - 12 g/dL. Tratamentul cu MPGE este întrerupt dacă:

d. media ultimelor trei determinări lunare ale hemoglobinei la bolnavi tratați cu metoxipolietilenglicol epoietin beta este mai mare de 13,5 g/dL, iar bolnavul va fi monitorizat apoi lunar;

e. este diagnosticată anemie aplazică asociată epoetin: anemie severă (scăderea bruscă a hemoglobinei 0,5 - 1 g/dL pe săptămână, neexplicată, în pofida continuării tratamentului cu ASE sau necesitatea administrării a 1 - 2 unități de masă eritrocitară pentru menținerea nivelului Hb), hiporegenerativă (scăderea numărului de reticulocite sub $10 \times 10^9/L$) și hipoplazie sau aplazie exclusivă a seriei roșii (sub 5% eritroblaști, fără infiltrare la examenul măduvei osoase, celularitate medulară normală, cu dovada blocării maturării precursorilor seriei roșii) și evidențierea anticorpilor serici blocați anti-eritropoietină.

Monitorizare

1. Hemoglobina trebuie monitorizată la două săptămâni până la atingerea dozei de întreținere și lunar după stabilirea dozei de întreținere.

2. Indicele de saturare a transferinei și feritina serică trebuie monitorizate la trei luni, pe toată durata tratamentului cu metoxipolietilenglicol epoetinum beta.

Prescriptori

Medici din specialitatea nefrologie.

DCI: ICATIBANTUM

1. Definiție

Angioedemul ereditar (AEE) este o boală genetică, rară, debilitantă și cu potențial letal. Este cauzat, în majoritatea cazurilor, de deficiența de C1-inhibitor esterază (C1-INH).

Clinic, AEE se manifestă prin episoade recurente de edem subcutanat dureros localizat, atacuri dureroase abdominale recurente și obstrucție a căilor respiratorii superioare. Atacurile recurente dureroase abdominale mimează abdomenul acut chirurgical.

Edemul facial se complică în 30% din cazuri cu edem al căilor respiratorii superioare și risc de asfixiere prin edem laringian. Mortalitatea pacienților netratați cu AEE este de aproximativ 30%.

Între atacuri pacientul este asimptomatic. Numărul atacurilor poate varia de la un atac pe an la 2-3 atacuri pe lună. Durata atacurilor este de 2-5 zile. Calitatea vieții acestor pacienți este profund alterată.

2. Diagnostic

Diagnosticul de AEE se suspicionează pe baza anamnezei familiale (pozitivă în 75% din cazuri, 25% fiind mutații spontane), a simptomelor caracteristice bolii și este confirmat prin examenul de laborator.

Diagnosticul tipului 1 și 2 de AEE se stabilește prin valori scăzute sub 50% față de valoarea minimă a normalului a C1-INH activitate. În AEE de tip 1 C1-INH proteina este scăzută, iar în tipul 2 este normală sau crescută. Nu există diferențe de manifestare clinică între cele două tipuri.

3. Indicații terapeutice

Icatibant este un antagonist de receptor de bradikinină B2 indicat pentru tratamentul atacului de angioedem ereditar prin deficiență de C1 inhibitor esterază la pacienții adulți (peste vârsta de 18 ani).

4. Criterii de includere în tratament

În programul național de tratament cu Icatibant al atacurilor de AEE se vor include exclusiv pacienții adulți (peste 18 ani) cu diagnosticul confirmat de AEE de către Centrul de Referință/Pilot de AEE și înregistrați în Registrul Național de AEE. Scrisoarea medicală eliberată de Centrul de Referință/Pilot va fi înnoită anual, cu ocazia vizitei anuale obligatorii.

5. Criterii de excludere din tratament

Nu beneficiază de tratament cu Icatibant pacienții cu hipersensibilitate la substanța activă sau excipienții produsului.

Se recomandă precauție la pacienții cu boală cardiacă ischemică acută și accident vascular cerebral recent.

Nu există date clinice disponibile privind utilizarea Icatibant la gravide și lăuze. În timpul sarcinii Icatibant trebuie utilizat doar dacă beneficiul potențial justifică riscul potențial pentru făt (de exemplu, pentru tratamentul edemului laringian cu potențial letal), în absența disponibilității concentratului de C1-INH.

Nu se cunoaște dacă Icatibant se excretă în laptele matern, dar femeilor care alăptează și doresc să utilizeze Icatibant li se recomandă să nu alăpteze 12 ore după tratament.

În rarele cazuri în care răspunsul la Icatibant nu este satisfăcător și necesită repetarea exagerată a dozelor, este necesară revizuirea indicației.

6. Mod de administrare

Icatibant se administrează subcutanat, de preferință în zona abdominală.

Icatibant poate fi autoadministrat sau administrat de către persoana care asigură îngrijirea pacientului, după instruirea prealabilă de către medic sau asistent medical.

Se recomandă ca prima administrare și prima autoadministrare să fie efectuată sub supraveghere medicală.

Pacientul va fi instruit cu privire la păstrarea corectă a medicamentului (între 2 și 25°C).

7. Doze

Doza recomandată este de 30 mg Icatibant administrat lent subcutanat (o seringă preumplută).

În unele cazuri, doza de Icatibant se poate repeta, doza maximă pe zi fiind de 3 seringi a 30 mg.

8. Monitorizare tratamentului

O dată pe an tratamentul fiecărui pacient va fi vizat la Centrul de Referință prin evaluarea jurnalului, eliberat de Centrul de Referință/Pilot de AEE.

În caz de edem de căi respiratorii superioare (laringian) pacientul necesită supraveghere medicală atentă într-un serviciu de urgență timp de 24 de ore datorită impredictibilității evoluției severității obstrucției.

Intubarea traheală, traheotomia și alte tratamente eficiente în atacul de AEE (C1-INH esterază umană, recombinantă sau plasma proaspăt congelată) se iau în considerare în cazul edemului progresiv al căilor aeriene superioare care nu răspunde la Icatibant.

9. Prescriptori

Icatibant este prescris de medicii din specialitățile alergologie, dermatologie, medicină internă și medicii de familie, numai pe baza scrisorii medicale de la Centrul de Referință/Pilot de AEE.

Inițial, pacientului cu mai multe atacuri pe an i se vor prescrie 3 seringi de Icatibant. Prescripțiile ulterioare se vor efectua individualizat prin dovedirea utilizării primelor două doze și prin notarea de către pacient în jurnalul propriu a datei și orei administrării, localizării atacului și lipirea etichetei medicației.

PROTOCOL PENTRU PROFILAXIA ȘI TRATAMENTUL TROMBOEMBOLISMULUI VENOS ÎN AMBULATOR

Tromboembolismul venos (TEV), cu cele 2 forme clinice, tromboză venoasă profundă (TVP) și embolie pulmonară (EP), reprezintă o complicație frecventă atât la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale majore (orice intervenție chirurgicală cu durată de peste 30 minute) cât și la cei cu afecțiuni medicale cu un grad redus de imobilizare.

I. Pacienții eligibili pentru profilaxia și tratamentul TEV sunt:

1. Pacienții cu chirurgie ortopedică majoră

Chirurgia ortopedică majoră (artroplastiile de șold și de genunchi, chirurgia fracturilor șoldului, chirurgia tumorală, politraumatismele, intervențiile prelungite cu bandă hemostatică, imobilizările ghipsate ale membrelor inferioare etc.) este grevată de un risc important de complicații tromboembolice.

Profilaxia complicațiilor tromboembolice este obligatorie:

- a. după artroplastia de șold;
- b. după artroplastia de genunchi;
- c. după fracturi de șold (de col femural, pertrohanteriene, subtrohanteriene etc.) operate;
- d. după chirurgia spinală în cazul utilizării abordului anterior sau a coexistenței altor factori de risc (vârstă, neoplazie, deficite neurologice, tromboembolism în antecedente etc.) stabiliți de medicul specialist;
- e. în leziunile traumatice izolate ale membrelor, mai ales a celor inferioare, imobilizate, dacă coexistă alți factori de risc (evaluare individuală);
- f. în chirurgia artroscopică, la pacienți cu factori de risc suplimentari sau după intervenții prelungite sau complicate;
- g. în chirurgia tumorală.

2. Pacienții oncologici supuși intervențiilor chirurgicale, cu risc foarte mare după chirurgie abdominală/belvină majoră, în perioada de după externare (volum tumoral rezidual mare, istoric de tromboembolism în antecedente, obezitate), precum și pacienții neoplazici care au recurența de tromboembolie venoasă.

3. Pacienții cu boli neurologice care asociază paralizii la membrele inferioare sau imobilizare cu durată prelungită reprezintă (accidentul vascular ischemic acut este principala afecțiune neurologică care produce deficite motorii prelungite), faza de recuperare după traumatisme medulare acute.

4. Alte situații: gravide cu trombofilii și istoric de TEV, sindrom antifosfolipidic și antecedente de avort recurent - patologie ginecologică, contraindicații la anticoagulante orale, tratament TEV ambulator etc.

II. Tratament (doze, perioada de tratament):

Tip HGMM	Indicații autorizate în trombo-profilaxie	Doze recomandate	Durata
Dalteparinum	Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia generală	2500 UI/zi - risc moderat; 5000 UI/zi - risc mare	Durata medie e de 5 - 7 zile; până când pacientul se poate mobiliza
	Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia ortopedică.	5000 UI/zi	Durata medie e de 5 - 7 zile;
	Profilaxia trombozelor la pacienții constrânși la limitarea mobilizării datorită unor afecțiuni medicale acute.	5000 UI/zi	Durata medie este de 12 până la 14 zile în cazul pacienților cu mobilitate restricționată
Enoxaparinum	Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia generală	20 mg/zi - risc moderat; 40 mg/zi - risc mare	Durata medie e de 7 - 10 zile;
	Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia ortopedică.	40 mg/zi	Durata medie e de 7 - 10 zile;

	Profilaxia tromboembolismului venos la pacienții imobilizați la pat datorită unor afecțiuni medicale acute, inclusiv insuficiență cardiacă, insuficiență respiratorie, infecțiile severe și bolile reumatismale.	40 mg/zi	Minimum 6 zile și va fi continuat până la mobilizarea completă a pacientului
Nadroparinum	Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia generală	0,3 ml/zi	Durata medie e de 7 - 10 zile;
	Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia ortopedică.	0,3 ml și/sau 0,4 ml și/sau 0,6 ml/zi în funcție de greutatea pacientului și de momentul operator	Durata medie e de 7 - 10 zile;
Reviparinum	Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia generală	0,25 ml/zi - risc moderat;	Durata medie e de 7 - 14 zile;
	Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia ortopedică.	0,6 ml/zi	Durata medie e de 7 - 14 zile;
Tinzaparinum	Profilaxia bolii trombo-	3500 UI/zi	Durata medie 7 - 10 zile

Durata tromboprofilaxiei prelungite este următoarea:

1. Pacienții cu chirurgie ortopedică majoră

Pentru pacienții la care s-a efectuat o artroplastie de șold, de genunchi sau o intervenție pentru o fractură de șold se recomandă continuarea profilaxiei ambulator (profilaxie prelungită), până la **28 - 35 zile**. Tratamentul profilactic început postoperator în spital, trebuie continuat și ambulatoriu, după externarea pacientului, până la 35 de zile de la operație. De asemenea, în toate cazurile cu indicație de profilaxie a complicațiilor tromboembolice, chiar dacă se internează o zi sau nu se internează, se va face tratamentul profilactic ambulator.

2. Pacienții oncologici:

- a. La pacienții cu risc foarte înalt, tromboprofilaxia cu HGMM se poate prelungi **până la 40 de zile** după operație;
- b. În tratamentul pacienților cu TEV confirmat pentru a preveni recurența, se preferă HGMM anticoagulantelor orale, pentru **minim 6 luni**.

3. Pacienții cu boli neurologice imobilizați

- a. La pacienții cu factori de risc pentru TEV și mobilitate restricționată se recomandă doze profilactice de HGMM atâta timp cât riscul persistă;
- b. În timpul fazei de recuperare după traumatismele medulare **acute** se recomandă profilaxie prelungită cu HGMM (2 - 4 săptămâni minim).

4. Alte situații:

- a. gravide cu trombofilii și istoric de TEV, sindrom antifosfolipidic și antecedente de avort recurent - patologie ginecologică - **vezi Boala tromboembolică în sarcină și lehoz (www.ghiduriclinice.ro)**
- b. Pentru **pacienții cu tromboză venoasă profundă** ghidurile recomandă tratament cu HGMM în ambulator (5 zile), urmat de tratament anticoagulant oral.

III. Monitorizarea tratamentului

Heparinele cu greutate moleculară mică nu au nevoie de monitorizarea factorilor de coagulare în cursul tratamentului. În caz de complicație hemoragică medicul de familie va întrerupe tratamentul și va trimite **de urgență** pacientul la medicul specialist.

IV. Criterii de excludere din tratament:

- a. stări hemoragice;
- b. insuficiență renală severă, definită printr-un clearance al creatininei < 20 ml/min.

V. Reluarea tratamentului

Dacă în cursul tratamentului sau după oprirea lui apar semne clinice de tromboflebită profundă sau de embolie pulmonară tratamentul va fi reluat de urgență, în spital, cu doze terapeutice (nu profilactice).

VI. Prescriptori

Medicamentele vor fi prescrise inițial de către medicul specialist, urmând ca acolo unde este cazul prescrierea să fie continuată de către medicul de familie.

DCI: CLOPIDOGRELUM

I. Criterii de includere

(vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):

Pacienți cu vârsta > 18 ani, cu una din următoarele condiții patologice:

- Pacienți cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST;
- Pacienți cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST (angină pectorală instabilă sau infarct miocardic non-Q);
- Pacienți care fac o recidivă de AVC ischemic sau AIT, fiind deja sub tratament cu aspirină;
- Pacienții care au avut un accident vascular cerebral ischemic (infarct cerebral, atac ischemic tranzitoriu) - asociat sau nu cu acid acetil-salicilic (în funcție de subtipul de accident vascular cerebral);
- Pacienți cu AVC ischemic/AIT în antecedente care au avut și un sindrom coronarian acut în ultimul an;
- Pacienți cu AVC ischemic/AIT care concomitent au cel puțin și boala coronariană documentată clinic și/sau boala arterială periferică documentată clinic - situație în care tratamentul cu Clopidogrel este indicat de prima intenție, indiferent dacă pacientul era sau nu sub tratament cu aspirină;
- Pacienți cu proceduri intervenționale percutane cu angioplastie cu sau fără implantarea unei proteze endovasculare (stent coronarian, în arterele periferice sau cervico-cerebrale).

Mențiune: la pacienții la care s-a făcut o intervenție de revascularizare pentru AVC ischemic/AIT:

- în cazul endarterectomiei - după prima lună de la procedură, neasociat cu aspirina (conform 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/VS Guidelines on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease, nivel de evidență B, clasa de recomandare 1);
- în cazul angioplastiei percutane cu implantare de stent pe arterele cervico-cerebrale (carotidă internă, subclavie, vertebrală) - pentru un minimum de 30 de zile, se va face o terapie antiagregantă plachetară dublă cu aspirină și clopidogrel (nivel de evidență C, clasa de recomandare 1)
- Pacienții cu alergii/intoleranță la aspirină

II. Tratament

(doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Clopidogrelul trebuie administrat în doză de 75 mg zilnic, în priză unică, cu sau fără alimente.

La pacienții cu sindrom coronarian acut:

- **Sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST** (angină pectorală instabilă sau infarct miocardic non-Q simplu), tratamentul cu clopidogrel trebuie inițiat cu o doză de încărcare astfel:

- în cazul tratamentului conservator 300 mg
- în cazul tratamentului intervențional (angioplastie coronariană cu sau fără stent) inițial 600 mg urmată de doza de 150 mg/zi, în primele 7 zile - numai la pacienții cu risc hemoragic scăzut, după care continuat cu doza de clopidogrel de 75 mg/zi (în asociere cu AAS 75 - 100 mg/zi) timp de minim 12 luni, apoi pe termen îndelungat cu ASS 75 - 100 mg/zi în terapie unică;

- Infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST:

- în cazul tratamentului conservator fără strategie de reperfuzie clopidogrelul trebuie administrat în doză unică de 75 mg/zi timp de minim 12 luni.

- în cazul opțiunii pentru tratamentul fibrinolitic pentru început se administrează clopidogrel sub formă de doză de încărcare 300 mg (la pacienții cu vârsta sub 75 de ani) în asociere cu AAS și trombolitice;

- iar în cazul tratamentului endovascular prin angioplastie percutană se începe cu o doză de încărcare de 600 mg în asociere cu AAS 150 - 300 mg urmată de doza de 150 mg/zi în primele 7 zile (doar la pacienții cu risc hemoragic scăzut) și continuată cu doza de 75 mg/zi (în asociere cu AAS 75 - 100 mg pe zi) timp de minim 12 luni după care se continuă tratamentul pe termen îndelungat cu aspirina 75 - 100 mg/zi în terapie unică;

- În **angina pectorală stabilă dacă se face tratament endovascular** cu angioplastie cu sau fără implantare de stent: o primă doză de încărcare 600 mg de clopidogrel în asociere cu AAS 150 - 300 mg urmată de doza de 150 mg/zi în primele 7 zile (numai la pacienții cu risc hemoragic scăzut) și continuată cu doza de 75 mg/zi (în asociere cu AAS 75 - 100 mg pe zi) timp de minim 12 luni după care se continuă pe termen îndelungat cu aspirina 75 - 100 mg/zi în terapie unică;

La pacienții cu vârsta peste 75 de ani, tratamentul cu clopidogrel trebuie inițiat fără doza de încărcare.

La pacienții care au avut un accident vascular cerebral ischemic

La pacienții care au avut un accident vascular cerebral ischemic cu risc vascular înalt sau cu recurențe vasculare cerebrale ischemice, fiind deja tratați cu acid acetilsalicilic, sau cu intoleranță la aspirină, Clopidogrelum va fi prescris în doză unică zilnică de 75 mg pe termen îndelungat, de regulă asociat cu alt antiagregant plachetar. În situația în care acești pacienți au comorbidități care impun asocierea de aspirină (boală coronariană cu această indicație) sau au stenoze de artere

carotide/artere vertebrale sau subclavie cu sau fără indicație de revascularizare intervențională, se poate prescrie combinația între Clopidogrelum 75 mg și acid acetil-salicilic 75 - 100 mg/zi.

Pacienții cu stenoze semnificative hemodinamic de artere cervico-cerebrale trebuie să primească asociere de acid acetilsalicilic și clopidogrel 75 mg/zi **și** imediat **înainte** de angioplastie sau de endarterectomie.

La pacienții la care s-a făcut o intervenție de revascularizare de tip endarterectomie, după prima lună, clopidogrelul se prescrie în doza de 75 mg.

La pacienții la care s-a făcut o intervenție de revascularizare de tip angioplastie percutană pe arterele cervico-cerebrale, se prescrie dubla terapie antiplachetară cu aspirină (81 - 325 mg zilnic) și clopidogrel (75 mg zilnic), minim 4 săptămâni.

III. Monitorizarea tratamentului

Tratamentul cu clopidogrel nu necesită monitorizare.

IV. Criterii de excludere din tratament

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții medicamentului.
- Insuficiență hepatică severă.
- Leziune hemoragică evolutivă, cum sunt ulcerul gastro-duodenal sau hemoragia intracraniană.
- Alăptare.

V. Prescriptori

Medicamentele vor fi prescrise inițial de către medicul specialist (cardiologie, medicină internă, neurologie, chirurgie cardiovasculară, chirurgie vasculară), ulterior prescrierea va putea fi continuată pe baza scrisorii medicale, de către medicii de familie.”

DCI: EPOETINUM BETA

Indicații

Tratamentul anemiei (hemoglobina sub 11 g/dL) din Boala cronică de rinichi (eRFG < 30 mL/min), dacă au fost excluse alte cauze ale anemiei și a fost atins echilibrul fierului optim pentru eritropoieză (feritină serică peste 200 ng/mL și indice de saturare a transferinei peste 20%).

Tratament

Ținta tratamentului

Ținta tratamentului este menținerea hemoglobinei pacientului între 11 și 12 g/dL, a indicelui de saturare a transferinei între 20 - 50% și a feritinei serice între 200 - 500 ng/mL.

Doze, cale de administrare

1. Doza inițială este de 150 UI/kg pe săptămână, dacă Hb este mai mică de 7 g/dL și de 100 UI/kg pe săptămână, dacă Hb este mai mare de 7 g/dL (bolnavii cu transplant sau cu diabet zaharat pot necesita doze mai mari), administrată subcutanat sau intravenos, de trei ori pe săptămână.

2. Ajustarea dozei se face în funcție de valorile hemoglobinei determinate din două în două săptămâni, până la atingerea hemoglobinei țintă:

- a. dacă Hb crește cu mai mult de 1 g/dL la 2 săptămâni, se reduce doza cu 25%;
- b. dacă Hb crește cu mai puțin de 0,5 g/dL la 2 săptămâni, se crește doza cu 25%;
- c. dacă Hb crește cu 0,5 - 1 g/dL la 2 săptămâni, doza de ASE nu se modifică.

3. După atingerea Hb țintă, doza de ASE trebuie redusă cu 25% pe lună până la doza de întreținere, respectiv doza minimă care asigură menținerea nivelului țintă al Hb (de regulă 30 - 50% din doza de inițiere). Administrarea se face de preferință pe cale subcutanată, de 1 - 3 ori pe săptămână.

4. Doza de întreținere este continuată nedefinit, atât timp cât hemoglobina se menține între 11 - 12 g/dL. Tratamentul cu epoetinum este întrerupt dacă:

- a. media ultimelor trei determinări lunare ale hemoglobinei la bolnavi tratați cu epoetinum este mai mare de 13.5 g/dL, iar bolnavul va fi monitorizat apoi lunar;
- b. este diagnosticată anemie aplazică asociată epoetin: anemie severă (scăderea bruscă a hemoglobinei 0,5 - 1 g/dL pe săptămână, neexplicată, în pofida continuării tratamentului cu ASE sau necesitatea administrării a 1 - 2 unități de masă eritrocitară pentru menținerea nivelului Hb), hiporegenerativă (scăderea numărului de reticulocite sub $10 \times 10^9/L$) și hipoplazie sau aplazie exclusivă a seriei roșii (sub 5% eritroblaști, fără infiltrare la examenul măduvei osoase, celularitate medulară

normală, cu dovada blocării maturării precursorilor seriei roșii) și evidențierea anticorpilor serici blocați anti-eritropoietină.

Monitorizare

1. Hemoglobina trebuie monitorizată la două săptămâni până la atingerea dozei de întreținere și lunar după stabilirea dozei de întreținere.
2. Indicele de saturare transferinei și feritina serică trebuie monitorizate la trei luni, pe toată durata tratamentului cu epoetin.

Prescriptori

Medici nefrologi, conform protocolului. Bolnavilor dializați nu li se pot prescrie și elibera rețete prin farmacii cu circuit deschis pentru epoetinum, deoarece tratamentul anemiei este inclus în serviciul de dializă.

DCI: EPOETINUM ALFA

Indicații

Tratamentul anemiei (hemoglobina sub 11 g/dL) din Boala cronică de rinichi (eRFG < 30 mL/min), dacă au fost excluse alte cauze ale anemiei și a fost atins echilibrul fierului optim pentru eritropoieză (feritină serică peste 200 ng/mL și indice de saturare a transferinei peste 20%).

Tratament

Ținta tratamentului

Ținta tratamentului este menținerea hemoglobinei pacientului între 11 și 12 g/dL, a indicelui de saturare a transferinei între 20 - 50% și a feritinei serice între 200 - 500 ng/mL.

Doze, cale de administrare

1. Doza inițială este de 150 UI/kg pe săptămână, dacă Hb este mai mică de 7 g/dL și de 100 UI/kg pe săptămână, dacă Hb este mai mare de 7 g/dL (bolnavii cu transplant sau cu diabet zaharat pot necesita doze mai mari), administrată subcutanat sau intravenos, de trei ori pe săptămână.

2. Ajustarea dozei se face în funcție de valorile hemoglobinei determinate din două în două săptămâni, până la atingerea hemoglobinei țintă:

- a. dacă Hb crește cu mai mult de 1 g/dL la 2 săptămâni, se reduce doza cu 25%;
- b. dacă Hb crește cu mai puțin de 0,5 g/dL la 2 săptămâni, se crește doza cu 25%;
- c. dacă Hb crește cu 0,5 - 1 g/dL la 2 săptămâni, doza de ASE nu se modifică.

3. După atingerea Hb țintă, doza de ASE trebuie redusă cu 25% pe lună până la doza de întreținere, respectiv doza minimă care asigură menținerea nivelului țintă al Hb (de regulă 30 - 50% din doza de inițiere). Administrarea se face de preferință pe cale subcutanată, de 1 - 3 ori pe săptămână.

4. Doza de întreținere este continuată nedefinit, atât timp cât hemoglobina se menține între 11 - 12 g/dL. Tratamentul cu epoetinum este întrerupt dacă:

- a. media ultimelor trei determinări lunare ale hemoglobinei la bolnavi tratați cu epoetinum este mai mare de 13.5 g/dL, iar bolnavul va fi monitorizat apoi lunar;
- b. este diagnosticată anemie aplazică asociată epoetin: anemie severă (scăderea bruscă a hemoglobinei 0,5 - 1 g/dL pe săptămână, neexplicată, în pofida continuării tratamentului cu ASE sau necesitatea administrării a 1 - 2 unități de masă eritrocitară pentru menținerea nivelului Hb), hiporegenerativă (scăderea numărului de reticulocite sub $10 \times 10^9/L$) și hipoplazie sau aplazie exclusivă a seriei roșii (sub 5% eritroblaști, fără infiltrare la examenul măduvei osoase, celularitate medulară

normală, cu dovada blocării maturării precursorilor seriei roșii) și evidențierea anticorpilor serici blocați anti-eritropoietină.

Monitorizare

1. Hemoglobina trebuie monitorizată la două săptămâni până la atingerea dozei de întreținere și lunar după stabilirea dozei de întreținere.
2. Indicele de saturare transferinei și feritină serică trebuie monitorizate la trei luni, pe toată durata tratamentului cu epoetin.

Prescriptori

Medici nefrologi, conform protocolului. Bolnavilor dializați nu li se pot prescrie și elibera rețete prin farmacii cu circuit deschis pentru epoetinum, deoarece tratamentul anemiei este inclus în serviciul de dializă.

DCI: DARBEPOETINUM ALFA

Indicații

Tratamentul anemiei (hemoglobina sub 11 g/dL) din Boala cronică de rinichi (eRFG < 30 mL/min), dacă au fost excluse alte cauze ale anemiei și a fost atins echilibrul fierului optim pentru eritropoieză (feritină serică peste 200 ng/mL și indice de saturare a transferinei peste 20%).

Tratament

Ținta tratamentului

Ținta tratamentului este menținerea hemoglobinei pacientului între 11 și 12 g/dL, a indicelui de saturare a transferinei între 20 - 50% și a feritinei serice între 200 - 500 ng/mL.

Doze, cale de administrare

1. Doza inițială este de 0,45 mcg/kg pe săptămână, dacă Hb > 7 g/dL și 0,6 mcg/kg pe săptămână, dacă Hb < 7 g/dL (bolnavii cu transplant sau cu diabet zaharat pot necesita doze mai mari), administrată subcutanat sau intravenos, odată pe săptămână.

2. Ajustarea dozei se face în funcție de valorile hemoglobinei determinate din două în două săptămâni, până la atingerea hemoglobinei țintă:

- a. dacă Hb crește cu mai mult de 1 g/dL la 2 săptămâni, se reduce doza cu 25%;
- b. dacă Hb crește cu mai puțin de 0,5 g/dL la 2 săptămâni, se crește doza cu 25%;
- c. dacă Hb crește cu 0,5 - 1 g/dL la 2 săptămâni, doza de ASE nu se modifică.

3. După atingerea Hb țintă, doza de darbepoetinum alfa trebuie redusă cu 25% pe lună până la doza de întreținere, respectiv doza minimă care asigură menținerea nivelului țintă al Hb (de regulă 30 - 50% din doza de inițiere). Administrarea se face pe cale subcutanată sau intravenoasă, odată la două săptămâni.

4. Doza de întreținere este continuată nedefinit, atât timp cât hemoglobina se menține între 11 - 12 g/dL. Tratamentul cu darbepoetinum alfa este întrerupt dacă:

- a. media ultimelor trei determinări lunare ale hemoglobinei la bolnavi tratați cu epoetinum este mai mare de 13.5 g/dL, iar bolnavul va fi monitorizat apoi lunar;
- b. este diagnosticată anemie aplazică asociată epoetin: anemie severă (scăderea bruscă a hemoglobinei 0,5 - 1 g/dL pe săptămână, neexplicată, în pofida continuării tratamentului cu ASE sau necesitatea administrării a 1 - 2 unități de masă eritrocitară pentru menținerea nivelului Hb), hiporegenerativă (scăderea numărului de reticulocite sub $10 \times 10^9/L$) și hipoplazie sau aplazie exclusivă a seriei roșii (sub 5% eritroblaști, fără infiltrare la examenul măduvei osoase, celularitate medulară

normală, cu dovada blocării maturării precursorilor seriei roșii) și evidențierea anticorpilor serici blocați anti-eritropoietină.

Monitorizare

1. Hemoglobina trebuie monitorizată la două săptămâni până la atingerea dozei de întreținere și lunar după stabilirea dozei de întreținere.
2. Indicele de saturare transferinei și feritina serică trebuie monitorizate la trei luni, pe toată durata tratamentului cu darbepoetin alfa.

Prescriptori

Medici nefrologi, conform protocolului. Bolnavilor dializați nu li se pot prescrie și elibera rețete prin farmacii cu circuit deschis pentru darbepoetinum alfa, deoarece tratamentul anemiei este inclus în serviciul de dializă.

MEDICAȚIA ADJUVANTĂ TERAPIEI ANTIVIRALE ÎN HEPATITE CRONICE

DCI: FILGRASTIM

Indicații

- Utilizarea filgrastim pentru susținerea terapiei antivirale la doze optime

Tratament

Doze

- Se începe administrarea de filgrastim 5 micrograme/kgc/zi timp de 3 zile consecutiv dacă granulocitele scad la 1.000 mm^3 .
- Gr: $750 - 1.000 \text{ mm}^3$:
 - filgrastim 5 micrograme/kgc/zi timp de 3 zile;
 - doză întreagă de interferon.
- Gr: $500 - 750 \text{ mm}^3$:
 - filgrastim 5 micrograme/kgc/zi timp de 3 zile;
 - reducerea dozei de interferon conform protocolului.
- Gr: $< 500 \text{ mm}^3$:
 - filgrastim 5 micrograme/kgc/zi timp de 3 zile;
 - întreruperea interferonului conform protocolului.

Monitorizare

Monitorizarea se realizează prin identificarea săptămânală a numărului de granulocite.

PROTOCOL TERAPEUTIC SULODEXIDUM (B014I)

Sulodexide prezintă o acțiune antitrombotică marcantă atât la nivel arterial cât și venos.

De asemenea, acțiunea antitrombotică este susținută de inhibarea aderării plachetare și de activarea sistemului fibrinolitic tisular și circulator. Sulodexide normalizează parametrii alterați ai vâscozității sanguine, această acțiune se manifestă în special prin scăderea concentrațiilor plasmatice ale fibrinogenului.

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Sulodexide este indicat în:

- prevenția și stoparea complicațiilor diabetului: nefropatia diabetică, retinopatia diabetică și piciorul diabetic. Prin administrarea de Sulodexide poate fi evitată amputarea piciorului diabetic și se poate opri evoluția retinopatiei și nefropatiei diabetice,
- tromboza venoasă profundă (TVP) și în prevenția recurenței TVP,
- ameliorarea semnificativă a factorilor de risc pentru afecțiunile vasculare și progresia bolii vasculare, recurența unor episoade ischemice fatale și nefatale,
- tratamentul bolii ocluzive arteriale periferice (BOAP), și în alte patologii care pot fi considerate ca o consecință a unui proces aterosclerotic,
- tratamentul simptomatic al claudicației intermitente/tratamentul durerii de repaus,
- tratament al unei leziuni ischemice,
- tratamentul insuficienței cronice venoase (IVC) în oricare din stadiile CEAP (CO, C1, C2, C3, C4, C5, C6). Sulodexide este capabil să amelioreze semnele clinice și simptomele și, în particular, este capabil să accelereze vindecarea ulcerului, când se combină cu terapia compresivă.

Nu există date disponibile în literatura de specialitate, privind variația eficacității Sulodexide în relație cu profiluri specifice de pacient. Din studiile existente rezultă că eficacitatea Sulodexide nu depinde de vârstă, sexul pacientului și nici de severitatea bolii, administrarea Sulodexide fiind benefică pentru toate aceste categorii de pacienți.

II. Doze și mod de administrare

Capsule moi: doza recomandată este de 250 - 500 ULS (1 - 2 capsule moi Sulodexide) de 2 ori pe zi.

Capsulele moi se administrează oral, la distanță de mese.

Soluție injectabilă: doza recomandată este de 600 ULS (o fiolă soluție injectabilă Sulodexide) pe zi, administrată intramuscular sau intravenos.

În general, este indicat să se înceapă tratamentul cu soluția injectabilă Sulodexide și, după 15 - 20 zile de tratament, să se continue cu capsule moi Sulodexide timp de 30 - 40 zile. Ciclul terapeutic complet se va repeta cel puțin de două ori pe an.

Doza și frecvența administrării pot fi modificate la indicațiile medicului.

Datorită toleranței deosebite și a procentului foarte redus al efectelor secundare (sub 1%), nu sunt date publicate ce ar recomanda scăderea dozelor, față de dozele recomandate uzual.

Tratamentul cu Sulodexide este un tratament de lungă durată, fiind destinat unor afecțiuni cronice și de prevenție a complicațiilor diabetului.

III. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Acțiunea antitrombotică este datorată inhibării, dependente de doză, a unor factori ai coagulării, în principal factorul X activat. Interferența cu trombina rămâne însă la un nivel nesemnificativ, coagularea nefiind astfel influențată. Astfel că, în ciuda proprietăților antitrombotice, Sulodexide nu prezintă efecte secundare hemoragice, când este administrat oral și are un risc hemoragic redus comparativ cu alți glicozaminoglicani terapeutici (GAGi, ca de ex. heparina și heparina cu greutate moleculară mică) când se administrează pe cale parenterală, probabil ca o consecință a unei interacțiuni mai reduse cu antitrombina III și a inhibiției simultane a cofactorului II al heparinei, obținându-se o inhibiție semnificativă a trombinei cu o anti-coagulare sistemică minimă.

Monitorizarea parametrilor sistemici ai hemocoagulării nu este necesară la dozele sugerate și terapia combinată cu medicamente potențial hemoragice (ca acidul acetilsalicilic, NSAIDS etc.) este sigură.

IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la Sulodexide, heparină, alte produse de tip heparinic sau la oricare dintre excipienții produsului. Diateza și boli hemoragice.

V. Reacții adverse

Conform sumarului caracteristicilor produsului reacțiile adverse apar ocazional:

Capsule moi: tulburări gastro-intestinale cum sunt greață, vărsături și epigastralgie.

Soluție injectabilă: durere, senzație de arsură și hematom la locul injectării. De asemenea, în cazuri rare, pot să apară fenomene de sensibilizare cu manifestări cutanate sau la alte nivele.

VII. Inițierea tratamentului

Deoarece se adresează unei patologii vaste (patologie vasculară cu risc de tromboză) medicii care inițiază tratamentul sunt toți specialiștii care diagnostichează și tratează boli vasculare cu risc de tromboză.

VIII. Continuarea tratamentului

Continuarea tratamentului se face de către **medicul de familie**. Medicul specialist emite prima rețetă, alături de scrisoarea medicală, eliberată în condițiile legii, necesară medicului de familie, pentru a continua tratamentul cu Sulodexide.

DCI: EPTACOG ALFA ACTIVATUM

I. Definiția afecțiunii:

Hemofilia congenitală este o afecțiune hematologică, caracterizată prin absența unuia dintre factorii coagulării: FVIII (hemofilie A) sau FIX (hemofilie B). Afectează aproape în exclusivitate numai sexul masculin și este întâlnită în toate clasele socio-economice, demografice sau etnice. În aproape o treime din cazurile de hemofilie nu există un istoric familial al bolii și se presupune că este datorată unei mutații genetice spontane.

Incidența hemofiliei congenitale este de 1: 5,000 băieți nou-născuți și se estimează că în lume sunt aproximativ 350,000 persoane cu hemofilie severă sau moderată, de tip A sau B.

Apariția anticorpilor este una dintre **cele mai serioase complicații** ale terapiei de substituție la pacienții cu hemofilie congenitală.

Inhibitorii sunt anticorpi anti FVIII sau FIX, care reduc dramatic efectul hemostatic al concentratelor de FVIII sau FIX, astfel încât tratamentul devine inefficient.

Inhibitorii apar cel mai frecvent la pacienții cu forme severe de boală și duc la creșterea mortalității și morbidității.

II. Stadializarea afecțiunii:

Incidența inhibitorilor este de aproximativ 15 - 30% la pacienții cu hemofilie A, iar în hemofilia B incidența inhibitorilor este mai scăzută (aproximativ 5%). Într-un studiu danez, mortalitatea pacienților cu hemofilie și inhibitori a fost de 5,3 ori mai mare decât cea a pacienților fără inhibitori.

Fără acces la tratament, hemofilia este o afecțiune letală.

III. Criterii de includere: (vârstă, sex, parametrii clinico-biologici etc.)

NovoSeven(R) este indicat pentru tratamentul episoadelor de sângerare și pentru prevenirea sângerării legate de proceduri invazive sau intervenții chirurgicale la următoarele grupuri de pacienți:

- pacienți cu hemofilie ereditară și valori ale inhibitorilor factorilor de coagulare VIII sau IX într-un titru > 5 UB
 - pacienți cu hemofilie ereditară la care se așteaptă un răspuns anamnestic intens la administrarea de factor VIII sau IX
 - pacienți cu hemofilie dobândită
- indiferent de vârstă sau sex (în cazul hemofiliei dobândite).

IV. Tratament: (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

a. Hemofilia A sau B cu inhibitori sau cu răspuns anamnestic crescut

Episoade de sângerări ușoare sau moderate (inclusiv tratamentul la domiciliu)

Inițierea precoce a tratamentului s-a dovedit eficientă în tratarea sângerărilor articulare ușoare sau moderate, musculare și cutaneo-mucoase. Se pot recomanda două regimuri de dozaj:

- **două până la trei injecții a câte 90 μg/kg** administrate la intervale de trei ore; dacă este necesară continuarea tratamentului, poate fi administrată o doză suplimentară de 90 μg/kg;

- **o singură injecție cu 270 μg/kg.**

Durata tratamentului la domiciliu nu trebuie să depășească 24 de ore.

Episoade de sângerări severe

Doza inițială recomandată este de 90 μg/kg și poate fi administrată în drum spre spital în cazul pacienților tratați în mod uzual. Dozele următoare variază în funcție de tipul și severitatea hemoragiei. Un episod hemoragie major poate fi tratat timp de 2 - 3 săptămâni sau mai mult, dacă se justifică din punct de vedere clinic.

Proceduri invazive/intervenții chirurgicale

Imediat înainte de intervenție trebuie administrată o doză inițială de 90 μg/kg. Doza trebuie repetată după 2 ore și apoi la intervale de 2 - 3 ore în primele 24 - 48 ore, în funcție de tipul intervenției efectuate și de starea clinică a pacientului. Pacienții supuși unor intervenții chirurgicale majore pot fi tratați timp de 2 - 3 săptămâni până la obținerea vindecării.

Dozajul la copii:

Copiii au clearance-ul mai rapid decât adulții, de aceea pot fi necesare doze mai mari de rFVIIa pentru a se obține concentrații plasmatice similare celor de la adulți.

b. Hemofilia dobândită

Doze și intervalul dintre doze

NovoSeven trebuie administrat cât mai curând posibil după debutul sângerării. Doza inițială recomandată, administrată injectabil intravenos în bolus, este de 90 μg/kg. Intervalul inițial dintre doze trebuie să fie de 2 - 3 ore. Odată obținută hemostaza, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv, la fiecare 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar.

V. Monitorizarea tratamentului: (parametrii clinico-paraclinici, periodicitate)

Nu este necesară monitorizarea tratamentului cu NovoSeven. Severitatea sângerării și răspunsul clinic la administrarea de NovoSeven trebuie să orienteze dozele necesare. S-a dovedit că după administrarea de rFVIIa timpul de protrombină (TP) și timpul de tromboplastină parțial activată (aPTT) se scurtează, însă nu s-a demonstrat o corelație între TP, aPTT și eficacitatea clinică a rFVIIa.

VI. Criterii de excludere din tratament:

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare, cum sunt intoleranța la fructoză, sindromul de malabsorbție a glucozei sau insuficiența zaharazei-izomaltazei, nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Hipersensibilitatea cunoscută la substanța activă, la excipienți, sau la proteine de șoarece, hamster sau bovine poate fi o contraindicație la utilizarea NovoSeven.

- reacții adverse:

Din experiența acumulată după punerea pe piață a medicamentului, reacțiile adverse sunt rare (< 1/1000 doze standard). După analiza pe clase de organe, aparate și sisteme, frecvența raportărilor reacțiilor adverse după punerea pe piață a medicamentului, incluzând reacțiile grave și mai puțin grave au inclus: reacții alergice, evenimente trombotice arteriale, evenimente trombotice venoase, (la pacienții predispuși la asemenea afecțiuni) etc.

- co-morbidități

În stări patologice în care factorul tisular poate fi exprimat mai mult decât se consideră a fi normal, tratamentul cu NovoSeven ar putea asocia un risc potențial de dezvoltare a evenimentelor trombotice sau de inducere a coagulării intravasculare diseminate (CID). Astfel de situații pot include pacienți cu boală aterosclerotică avansată, sindrom de zdrobire, septicemie sau CID.

- non-responderi

NovoSeven este tratamentul de elecție pentru persoanele cu hemofilie congenitală cu inhibitori datorită eficacității sale crescute, debutului rapid de acțiune și siguranței virale. Studiile au demonstrat o eficacitate de 92% în primele 9 ore de la administrare pentru doza de 90 μg/kg și de 90.5% pentru doza unică de 270 μg/kg.

Inițierea precoce a tratamentului crește eficacitatea NovoSeven.

- non-compliant - nu este cazul

Doza unică de NovoSeven(R) de 270 mcg/kg **crește complianța la tratament**, scade necesitatea administrărilor intravenoase multiple, duce la conservarea patului

venos. Reducerea numărului de injecții duce și la îmbunătățirea calității vieții pacienților.

VII. Reluare tratament: (condiții) - doar pentru afecțiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată (ex. Hepatita cronică virală)

- nu este cazul

VIII. Prescriptori

- medici hematologi
- medici de specialitate cu competență în hematologie
- medici de specialitate anestezie și terapie intensivă
- medici pediatri

DCI: DIOSMINUM

I. CRITERII DE ELIGIBILITATE

- insuficiența venoasă cronică în stadiul CEAP C0s, C1, C2, C3, C4, C5, C6
- boala hemoroidală

II. Tratament

A) Insuficiența Venoasă Cronică în funcție de stadiul bolii, după următorul protocol:

1. Pacienți cu Insuficiență Venoasă Cronică în stadiul CEAP C0s

Descrierea stadiului conform clasificării CEAP revizuite: sunt pacienți fără semne palpabile sau vizibile de Insuficiență Venoasă Cronică dar cu simptome caracteristice: durere, senzație de picior greu, senzație de picior umflat, crampe musculare, prurit, iritații cutanate și oricare alte simptome atribuibile Insuficienței Venose Cronice.

Modalități terapeutice:

- schimbarea stilului de viață;
- tratament sistemic: combinație diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată (DIOSMINUM) - 2 tablete zilnic, tratament cronic;
- conținție elastică în funcție de fiecare caz în parte.

2. Pacienți cu Insuficiență Venoasă Cronică în stadiul CEAP C1

Descrierea stadiului conform clasificării CEAP revizuite: sunt pacienți cu telangiectazii (venule intradermice confluate și dilatate cu diametrul mai mic de 1 mm) sau vene reticulare (vene subdermice dilatate, cu diametrul între 1 și 3 mm, tortuoase).

Modalități terapeutice:

- schimbarea stilului de viață;
- tratament sistemic: combinație diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată (DIOSMINUM) - 2 tablete zilnic, tratament cronic;
- conținție elastică - în funcție de fiecare caz în parte;
- scleroterapie.

3. Pacienți cu Insuficiență Venoasă Cronică în stadiul CEAP C2

Descrierea pacienților conform clasificării CEAP revizuite: sunt pacienți cu vene varicoase - dilatații venoase subcutanate mai mari de 3 mm diametru în

ortostatism. Acestea pot să implice vena safenă, venele tributare safenei sau venele nonsafeniene. Au cel mai frecvent un aspect tortuos.

Modalități terapeutice:

- schimbarea stilului de viață;
- tratament sistemic: combinație diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată (DIOSMINUM) - 2 tablete zilnic, tratament cronic;
- contenție elastică - în funcție de fiecare caz în parte;
- scleroterapie;
- tratament chirurgical*.

* Tehnica va fi selectată în funcție de fiecare caz în parte și în funcție de dotarea și experiența centrului medical

4. Pacienți cu Insuficiență Venoasă Cronică în stadiul CEAP C3

Descrierea pacientului în conformitate cu clasificarea CEAP revizuită: sunt pacienți cu edeme - definite ca și creșterea perceptibilă a volumului de fluide la nivelul pielii și țesutului celular subcutanat, evidențiabil clinic prin semnul godeului. De cele mai multe ori edemul apare în regiunea gleznei dar se poate extinde la picior și ulterior la nivelul întregului membru inferior.

Modalități terapeutice:

- schimbarea stilului de viață;
- tratament sistemic: combinație diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată (DIOSMINUM) - 2 tablete zilnic, tratament cronic;
- contenție elastică - în funcție de fiecare caz în parte.

5. Pacienți cu Insuficiență Venoasă Cronică în stadiul CEAP C4

Descrierea pacientului conform clasificării CEAP revizuite:

C4a - pacienți care prezintă:

- pigmentația - colorarea brun închis a pielii datorită extravazării hematiilor. Apare cel mai frecvent în regiunea gleznei dar se poate extinde către picior, gambă și ulterior coapsă.

- Eczema: dermatită eritematoasă care se poate extinde la nivelul întregului membru inferior. De cele mai multe ori este localizată în apropierea varicelor dar poate apare oriunde la nivelul membrului inferior. Este cel mai frecvent consecința Insuficienței Venoase Cronice, dar poate să fie și secundară tratamentelor locale aplicate.

C4b - pacienți care prezintă:

- Lipodermatoscleroză: fibroză postinflamatorie cronică localizată a pielii și țesutului celular subcutanat, asociată în unele cazuri cu contractură a tendonului Ahilean. Uneori este precedată de edem inflamator difuz, dureros. În acest stadiu pretează la diagnostic diferențial cu limfangita, erizipelul sau celulita. Este un semn al Insuficienței Venoase Cronice foarte avansate.

- Atrofia albă: zone circumscrise de tegument atrofic, uneori cu evoluție circumferențială, înconjurată de capilare dilatate și uneori de hiperpigmentare.

Modalități terapeutice:

- schimbarea stilului de viață;
- tratament sistemic: combinație diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată (DIOSMINUM) - 2 tablete zilnic, tratament cronic;
- contenție elastică - în funcție de fiecare caz în parte.

6. Pacienți cu Insuficiență Venoasă Cronică în stadiul CEAP C5,6

Definirea tipului de pacient conform cu clasificarea CEAP revizuită:

C5 - ulcer venos vindecat

C6 - ulcer venos activ - leziune ce afectează tegumentul în totalitate, cu lipsă de substanță care nu se vindecă spontan. Apare cel mai frecvent la nivelul gleznei.

Modalități terapeutice:

- schimbarea stilului de viață;
- tratament sistemic: combinație diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată (DIOSMINUM) - 2 tablete zilnic, tratament cronic;
- contenție elastică - în funcție de fiecare caz în parte;
- tratament topic local*;
- tratament antibiotic sistemic**.

* Tratamentul topic local va fi ales în concordanță cu fiecare caz în parte

** Tratamentul antibiotic local este de evitat datorită riscului de selectare a unei flore bacteriene rezistente sau plurirezistente la antibiotice. Se recomandă administrarea de antibiotice sistemice în prezența unor dovezi bacterilogice de infecție tisulară cu streptococ beta-hemolitic.

B) Boala Hemoroidală

1. Atacul hemoroidal acut:

Descrierea pacientului cu episod hemoroidal acut: pacient cu sau fără antecedente de boală hemoroidală dar care prezintă: durere, prolaps anal, proctită și sângerare, uneori însoțite de prurit anal.

Modalități terapeutice:

- schimbarea stilului de viață;
- tratament sistemic: diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată - 6 tablete zilnic x 4 zile, apoi 4 tablete x 3 zile urmate de tratament de 2 tablete pe zi
- antialgice eventual tratament topic local
- tratamentul anemiei în cazul în care pierderea de sânge a fost importantă

2. Boala Hemoroidală Cronică

Descrierea pacientului: Pacient cu antecedente de episod hemoroidal dar care nu are în prezent simptome sau semne hemoroidale.

Modalități terapeutice:

- schimbarea stilului de viață și a obiceiurilor alimentare;
- tratament sistemic: diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată - 2 tablete zilnic cronic

3. Managementul gravidelor cu Episod Acut Hemoroidal

Sarcina este un factor de risc pentru apariția sau evoluția Bolii Hemoroidale, mai ales din al doilea trimestru.

Modalități terapeutice:

- schimbarea stilului de viață și a obiceiurilor alimentare;
- tratament sistemic: diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată - 2 tablete zilnic cronic

4. Managementul pacienților cu BH la care s-a efectuat hemoroidectomie

Pacientul cu Boală Hemoroidală la care s-a intervenit prin hemoroidectomie poate prezenta în unele cazuri sângerări și dureri postoperatorii prelungite.

Modalități terapeutice:

- schimbarea stilului de viață și a obiceiurilor alimentare;
- tratament sistemic: diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată - 2 tablete zilnic cronic

Prescriptori

Prescrierea este efectuată de către medici specialiști cardiologi, interniști, dermatologi, chirurghi și medicii de familie.

PROTOCOL TERAPEUTIC-AL HEMOFILIEI A și B și AL BOLII VON WILLEBRAND

HEMOFILIA A și B

I. DATE GENERALE

Hemofilia este o afecțiune hemoragică:

- **congenitală** transmisă ereditar X-linkat, caracterizată prin sinteza cantitativ diminuată sau calitativ alterată a factorilor de coagulare VIII (Hemofilia A) sau IX (Hemofilia B)
- **dobândita**, caracterizată prin producerea de către organismul uman de autoanticorpi inhibitori împotriva factorilor de coagulare VIII sau IX proprii

HEMOFILIA CONGENITALA A și B

În funcție de nivelul seric al factorului de coagulare, se descriu 3 forme de severitate ale hemofiliei:

- forma ușoară, cantitatea de factor de coagulare este 5% - 40% (0,05 - 0,40 UI/ml)
- forma moderată, cantitatea de factor de coagulare cuprinsă între 1– 5% (0,01-0,05 UI/ml)
- forma severă, cantitatea factor de coagulare < 1% din normal (< 0,01 UI/ml)

Conform datelor Federației Mondiale de Hemofilie (WFH) și ale Consorțiului European de Hemofilie (EHC), nu există diferențe notabile ale frecvenței hemofiliei congenitale, legate de zona geografică, rasă sau de nivelul socio-economic. Incidența bolii este de 20 - 25 bolnavi la 100.000 persoane de sex masculin, respectiv 1 bolnav la 10.000 persoane din populația totală. În medie, 80% din cazuri sunt reprezentate de hemofilia A și 20% de hemofilia B. Proporția formelor severe (nivelul FVIII / IX < 1%) este pentru hemofilia A de 50 - 70%, iar pentru hemofilia B, de 30 - 50%.

Manifestările hemoragice

Fenotipul caracteristic al hemofiliei constă în tendința la hemoragii spontane sau provocate în funcție de severitatea deficitului de factor de coagulare. (Tabel 1, 2)

Tabel nr. 1: Corelația dintre severitatea episoadelor hemoragice și nivelul factorului de coagulare

Severitatea Hemofiliei (nivelul factorului VIII / IX în procente)	Caracteristicile sângerării
Severă (F VIII / IX < 1%)	Hemoragii frecvente, spontane mai ales la nivelul articulațiilor și mușchilor, în general fără o cauză precizată
Moderată (F VIII / IX 1 – 5%)	Rar hemoragiile pot apare spontan; hemoragii grave prelungite în urma traumatismelor sau intervențiilor chirurgicale
Ușoară (F VIII / IX 5 – 40%)	Hemoragii severe și prelungite în cazul traumatismelor majore sau intervențiilor chirurgicale

Tabel nr. 2 – Frecvența episoadelor hemoragice în funcție de localizare

Localizarea hemoragiilor	Frecvența (%)
Hemartroze	70 – 80
Hemoragii muscular	10 – 20
Alte hemoragii majore	5 – 10
Hemoragii SNC	< 5

În funcție de localizare, hemoragiile pot fi severe sau care pun viața în pericol (tabel 3).

Tabel nr. 3

Hemoragii severe	Hemoragii care pun viața în pericol
- Articulații	- Cerebrale (SNC)
- Musculatura și țesuturile moi	- Gastrointestinale (GI)
- Bucale/nazale/intestinale	- Gât/faringe
- Hematurie	- Traumatisme severe

II. PROTOCOL DE DIAGNOSTIC ÎNȚĂL AL HEMOFILIEI CONGENITALE

Diagnosticul

Suspiciunea de diagnostic

- anamneza (manifestări hemoragice caracteristice, ancheta familială - arborele genealogic)
- diagnostic activ la copiii de sex masculin din familiile cu hemofilie (arborele genealogic)
- circa 50% din cazurile nou diagnosticate nu au antecedente familiale (forme sporadice)

Confirmarea diagnosticului și precizarea tipului de hemofilie

- timp parțial de tromboplastină activat (TPTA)
- timp de consum de protrombină
- timpul de coagulare global, timpul Howell cu valori frecvent normale în formele non-severe și nefiind indicate ca teste screening (tab nr. 4)
- corecția timpului de consum de protrombină sau a TPTA cu plasmă proaspătă, ser vechi și plasmă absorbită pe sulfat de bariu
- determinarea concentrației plasmatice a factorului VIII/IX - prin metodă coagulometrică sau cromogenica

Tabel nr. 4 - Interpretarea testului screening

Diagnostic posibil	TP	TPTA	Timp de	Nr.
--------------------	----	------	---------	-----

			sangerare	Trombocite
Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Hemofilie A sau B	Normal	Prelungit	Normal	Normal
Boala von Willebrand	Normal	Normal sau prelungit	Normal sau prelungit	Normal sau reduc
Defect de trombocite	Normal	Normal	Normal sau prelungit	Normal sau reduc

Precizarea formei de severitate a hemofiliei

- determinarea concentrației plasmatice a factorului VIII/IX - prin metodă coagulometrică sau cromogenica.

Identificarea inhibitorilor

- determinarea inhibitorilor anti-FVIII sau anti-FIX, testul cel mai accesibil fiind testul Bethesda, testul de recovery și stabilirea timpului de înjumătățire a FVIII și FIX

III. PROTOCOL DE TRATAMENT AL HEMOFILIEI CONGENITALE

A. TRATAMENTUL SAU SUBSTITUȚIA PROFILACTICĂ CONTINUĂ

1) Definiții:

Profilaxie primară continuă: tratament continuu (cel puțin 45 săptămâni / an) regulat inițiat înainte de apariția afectării articulare documentată clinic și/sau imagistic, înainte de apariția celei de-a doua hemartroze la nivelul articulațiilor mari* și înaintea vârstei de 2-3 ani.

Profilaxie secundară continuă: tratament continuu (cel puțin 45 săptămâni / an), regulat, inițiat după apariția a două sau mai multe hemartroze la nivelul articulațiilor mari* dar înainte de apariția afectării articulare documentată clinic și/sau imagistic.

Profilaxie terțiară: tratament continuu (cel puțin 45 săptămâni / an), regulat, inițiat după debutul afectării articulare documentată clinic și imagistic.

(*Articulații mari: gleznă, genunchi, șold, cot și umăr)

Tratamentul continuu: definit ca intenția de tratament pentru 52 de săptămâni pe an și un minim de administrări definit a priori pentru cel puțin 45 săptămâni (85%) pe an.

2) **Obiective**: prevenirea accidentelor hemoragice, ameliorarea bolii cronice articulare, îmbunătățirea calității vieții pacienților cu hemofilie.

3) Criterii de includere

- Pacienții cu vârsta 1- 18 ani și pacienții cu vârsta peste 18 ani la care s-a început deja tratamentul profilactic din perioada copilăriei, cu formă congenitală severă de boală (deficit congenital de FVIII sau FIX \leq 1% sau 1-2% cu fenotip sever^{*}, fără inhibitori)

(^{*} fenotip sever = cel puțin 4 sangerări într-o perioadă de 6 luni documentat clinic)

4. Tratament

Produse:

Hemofilia A: Factor VIII de coagulare plasmatic sau recombinant

Hemofilia B: Factor IX de coagulare plasmatic sau recombinant

Doze:

Hemofilia A: concentrate de FVIII de coagulare cu 25-50 UI factor VIII/kg/doza, de 3-4 ori pe săptămână în zile alternative sau chiar zilnic, în funcție de fenotipul sangerării fiecărui pacient.

Hemofilia B: concentrate de FIX de coagulare cu 25-50 UI factor IX/kg/doza de 2 ori pe săptămână la 3-4 zile interval sau în funcție de fenotipul sangerării fiecărui pacient.

Mod de administrare: pe cale intravenoasă, lent. La inițiere și la vârste foarte mici intervalul de administrare trebuie stabilit de medical pediatru sau hematolog, făcându-se cu doze mai mici și la interval mai mare, cu escaladare progresivă, în funcție de fenotipul fiecărui pacient.

5. Monitorizarea tratamentului

- Monitorizarea clinică și paraclinică la cel mult 3 luni a evenimentelor hemoragice și a statusului articular

- Monitorizare cu atenție, prin examinare clinică și testele adecvate de laborator, pentru a decela dezvoltarea anticorpilor inhibitori, după cum urmează:
- la copii, la inițierea tratamentului substitutiv, dozarea inhibitorilor trebuie făcută odată la fiecare 5 zile de expunere până se ajunge la 20 de zile de expunere, ulterior testarea se face la fiecare 10 zile de expunere până la atingerea a 21-50 de zile de expunere și apoi de cel puțin 2 ori pe an până la 150 de zile de expunere; ulterior determinarea inhibitorilor trebuie efectuată cel puțin odată pe an, înainte de intervenții chirurgicale sau în caz de răspuns suboptimal; este necesar controlul inhibitorilor și după substituții masive (peste 5 zile), la cei cu mutații favorizante pentru inhibitori sau post-chirurgical

6. Criterii de schimbare a tratamentului

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții sau la proteinele de șoarece sau hamster cu recomandarea schimbării produsului biologic de tratament
- Modificarea protocolului individual la pacienții care necesită doze și ritm crescute de administrare (regim alternativ 1 zi da 1 zi nu sau zilnic)
- Dezvoltarea inhibitorilor anti-FVIII sau anti-FIX de coagulare

B. TRATAMENTUL SAU SUBSTITUȚIA PROFILACTICĂ INTERMITENTĂ / DE SCURTA DURATA IN HEMOFILIA CONGENITALA

1. Definiție:

Profilaxia intermitentă (periodică) sau de scurtă durată: tratament administrat pentru prevenirea sangerărilor pe o perioadă de timp care nu depășește 20 de săptămâni consecutive într-un an sau între 20 - 45 de săptămâni în cazurile selectate și bine documentate.

2. Obiective: prevenirea accidentelor hemoragice cu ameliorarea bolii cronice articulare sau cu alta localizare cu potențial risc vital, și îmbunătățirea calității vieții pacienților cu hemofilie.

3. Criterii de includere

- Pacienții cu hemofilie indiferent de vârstă:

* pe perioada curelor de recuperare locomotorie fizio-kinetoterapeutică, perioada stabilită fiind bine documentată.

- * în caz de articulații țintă (> 4 sângeri într-o articulație într-o perioadă de 6 luni) bine documentat.
- * în caz de efort fizic intensiv (calatorie, ortostatism prelungit, vacanta/concediu) pe o perioada care sa nu depaseasca anual 20 de saptamani.
- * prevenirea accidentelor hemoragice cu localizare cu potential risc vital bine documentat (vezi tabel nr.3)
- * pacientii la care s-a efectuat protezare articulara

4. Tratament

Substituția se face adaptat la factorul deficitar:

- * F VIII în hemofilia A
 - * F IX în hemofilia B
 - * agenti de tip by pass în formele de boală cu inhibitori (rFVIIa, APCC)
- doza și ritmul de administrare se adaptează fiecarui pacient in functie de situatia mai sus mentionata in care se incadreaza
- durata medie este de 8 săptămâni, cu prelungire în cazuri speciale (după intervenții de artroplastie, kinetoterapie intensivă, la efort fizic excesiv, accidente hemoragice cu potential risc vital), dar nu peste 45 săptămâni/ an.

5. Monitorizarea tratamentului

- Monitorizarea lunara clinică și paraclinică a evenimentelor hemoragice cu orice localizare sau a statusului articular
- Monitorizare cu atenție, prin examinare clinică și testele adecvate de laborator, pentru a decela dezvoltarea anticorpilor inhibitori.

6. Criterii de schimbare a tratamentului

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții sau la proteinele de șoarece sau hamster cu recomandarea schimbării produsului biologic de tratament
- Dezvoltarea inhibitorilor anti-FVIII sau anti-FIX de coagulare

C. TRATAMENTUL "ON DEMAND" (CURATIV) AL ACCIDENTELOR HEMORAGICE IN HEMOFILIA CONGENITALA FARA INHIBITORI

1. Obiective: oprirea evenimentului hemoragic instalat

2. Criterii de includere

- Pacienți cu hemofilie congenitală fără inhibitori, cu episod hemoragic
- Varsta: orice grupă de varstă
- Orice grad de severitate

3. Tratament

Produse:

Hemofilia A: Factor VIII de coagulare plasmatic sau recombinant

Hemofilia B: Factor IX de coagulare plasmatic sau recombinant

Doza și durata terapiei de substituție depind de severitatea deficitului de factor VIII / IX, de sediul și gradul hemoragiei și de starea clinică a pacientului. (Tabel 5, 6)

Hemofilia A:

Doze:

Calcularea dozei necesare de factor VIII se bazează pe următoarea observație:

1 UI de factor VIII/kg crește activitatea plasmatică a factorului VIII cu 2 UI/dl.

Astfel, doza necesară per 1 administrare este determinată utilizând următoarea formulă:

Unități (UI) necesare = greutate (kg) x creșterea dorită de factor VIII (%) x 0,5.

Tabel nr.5 – Nivelul plasmatic de FVIII necesar în funcție de severitatea episodului hemoragic

Gravitatea hemoragiei	Nivelul plasmatic de factor VIII necesar (% din normal sau UI/dl)	Frecvența de administrare (ore) / durata tratamentului (zile)
Hemartroze, hemoragii musculare	20 – 40	Se administrează injecții repetate la fiecare 12-24 ore (de la 8 la 24 de ore, în

sau orale		cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani), Ț pana la remiterea colectiei hemoragice confirmata clinic si imagistic
Hemoragii musculare sau hematoame extinse	30 – 60	Se administrează injecții repetate la fiecare 12-24 ore (de la 8 la 24 de ore în cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani), pana la remiterea colectiei hemoragice confirmata clinic si imagistic
Hemoragii care pun viața în pericol (cerebral, faringian, zona gâtului, gastrointestinal)	60 – 100 –inițial 50 - întreținere	Se administrează injecții repetate la fiecare 8 - 24 de ore (de la 6 la 12 ore în cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani), pana la remiterea colectiei hemoragice confirmata clinic si imagistic

Hemofilia B:

Doze:

Calculul dozei necesare de factor IX se bazează pe observația conform căreia 1 UI factor IX per kg crește activitatea plasmatică a factorului IX cu 0,9% din activitatea normală.

Astfel, doza necesară per 1 administrare se calculează utilizând următoarea formulă:

Unități necesare = greutate (kg) x creșterea dorită de factor IX (%) (UI/dl) x 1,1

Tabel nr. 6 – Nivelul plasmatic de FIX necesar în funcție de severitatea episodului hemoragic

Gravitatea hemoragiei	Nivel necesar de factor IX (% din normal sau în UI/dl)	Frecvența administrării (ore)/Durata terapiei (zile)
Hemartroză,		Se administrează injecții repetate la

sângerare musculară sau sângerare orală	20 – 40	intervale de 24 ore, , pana la remiterea colectiei hemoragice confirmata clinic si imagistic
Sângerare musculară mai extinsă sau hematom compresiv	30 – 60	Se administrează injecții repetate la intervale de 24 ore, pana la remiterea colectiei hemoragice confirmata clinic si imagistic
Hemoragii amenințătoare de viață	60 – 100	Se administrează injecții repetate la intervale de 8-24 ore, pana la remiterea colectiei hemoragice confirmata clinic si imagistic

Mod de administrare: pe cale intravenoasă, lent. Intervalul de administrare trebuie stabilit la indicația medicului pediatru / hematolog.

4. Monitorizarea tratamentului

- Evaluarea răspunsului la tratament
- Monitorizarea clinică și paraclinică a evenimentelor hemoragice și a statusului articular
- Monitorizare cu atenție, prin examinare clinică și testele adecvate de laborator, pentru a decela dezvoltarea anticorpilor inhibitori.

Tratamentul “on demand” se administreaza pana la disparitia hemartrozei / hematomului / sangerarii confirmate clinic si/sau imagistic (ecografie, CT, RMN etc in functie de situatie)

5. Criterii de schimbare a tratamentului

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții sau la proteinele de șoarece sau hamster cu recomandarea schimbării produsului biologic de tratament
- Dezvoltarea inhibitorilor anti-FVIII/IX

D. TRATAMENTUL DE SUBSTITUȚIE ÎN CAZUL INTERVENȚIILOR CHIRURGICALE ȘI ORTOPEDICE PENTRU HEMOFILIA CONGENITALA FARA INHIBITORI

1. Obiective: asigurarea hemostazei în cursul intervențiilor chirurgicale și ortopedice

2. Criterii de includere

Pacienți, indiferent de vârstă, cu hemofilie congenitală fara inhibitori care necesită intervenții chirurgicale sau ortopedice.

Tabel nr. 7 Definiția invazivității intervenției

Minore	Orice procedură operativă invazivă unde sunt manipulate numai pielea, mucoasele sau țesutul conjunctiv superficial, de exemplu: implantarea pompelor în țesutul subcutanat, biopsii cutanate sau proceduri dentare simple.
Majore	Orice procedură invazivă care necesită anestezie generală și / sau în cazul unuia/ asocierii următoarelor proceduri: <ul style="list-style-type: none"> ✓ abordarea chirurgicală a unei cavitati ✓ traversarea chirurgicală a unei bariere mezenchimale (de exemplu, pleura, peritoneu sau dura mater) ✓ deschiderea unui strat de fascie ✓ excizarea unui organ ✓ modificarea anatomiei normale viscerale

3. Tratament

Produse:

Hemofilia A: Factor VIII de coagulare plasmatic sau recombinant

Hemofilia B: Factor IX de coagulare plasmatic sau recombinant

Hemofilia A:

Doza: este dependentă de gradul de invazivitate a intervenției, crescând în cantitate și durată de la intervenții minore la cele majore (Tabel 8, 9)

Calcularea dozei necesare de factor VIII se bazează pe următoarea observație:

1 UI de factor VIII/kg crește activitatea plasmatică a factorului VIII cu 2 UI/dl.

Doza necesară per 1 administrare este determinată utilizând următoarea formulă:

Unități (UI) necesare = greutate (kg) x creșterea dorită de factor VIII (%) x 0,5.

Tabel nr. 8 – Nivelul plasmatic de FVIII necesar în funcție de tipul de intervenție chirurgicală

Tipul intervenție de Chirurgicală	Nivelul plasmatic de factor VIII necesar (% din normal sau UI/dl)	Frecvența de administrare (ore) / durata tratamentului (zile)
Minore Incluzând extracțiile dentare	30 – 60 (pre, intra și postoperator)	Se administrează injecții repetate la fiecare 12 ore (de la 12 la 24 de ore în cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani), până când se obține cicatrizarea.
Majore	80 – 100 (pre, intra și postoperator)	Se administrează injecții repetate la fiecare 8- 12 ore (de la 6 până la 24 de ore, în cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani) cu

		menținerea nivelului plasmatic de 80-100% până când se obține cicatrizarea, apoi se continuă tratamentul timp de cel puțin 10-14 zile, pentru a menține un nivel al activității Factorului VIII de 30-60% (UI/dl).
--	--	--

Hemofilia B:

Doze:

Calculul dozei necesare de factor IX se bazează pe observația conform căreia 1 UI factor IX per kg crește activitatea plasmatică a factorului IX cu 0,9% din activitatea normală.

Doza necesară per 1 administrare se calculează utilizând următoarea formulă:

Unități necesare = greutate (kg) x creșterea dorită de factor IX (%) (UI/dl) x 1,1

Tabel nr.9 –Nivelul plasmatic de FIX necesar în funcție de tipul intervenției chirurgicale

Tipul de intervenție Chirurgicală	Nivelul plasmatic de factor IX necesar (% din normal sau UI/dl)	Frecvența de administrare (ore) / durata tratamentului (zile)
Minore, inclusiv extracția dentară	30 – 60 (pre, intra și postoperator)	Se administrează injecții repetate la intervale de 24 ore până se obține cicatrizarea
Majore	80 – 100 (pre, intra și post operator)	Se administrează injecții repetate la fiecare 8-24 ore (de la 6 până la 24 de ore, în cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani) cu menținerea nivelului plasmatic de 80-100% până când se obține cicatrizarea, apoi terapie pentru cel puțin încă 10-14 zile,

		pentru menținerea unei activități a F IX de 30%-60%.
--	--	--

Mod de administrare: pe cale intravenoasă, lent. Intervalul de administrare trebuie stabilit la indicația medicului pediatru / hematolog.

4. Monitorizarea tratamentului

- evaluarea eficienței hemostatice a tratamentului (Tabel 10)
- monitorizarea exactă a pierderilor de sange intra – si postoperatorii
- monitorizarea precisă a terapiei de substituție prin evaluarea zilnică a activității plasmatice a factorului VIII / IX.
- monitorizare cu atenție, prin teste de laborator, a ratei de recovery și a anticorpilor inhibitori anti FVIII/FIX

Tabelul nr.10 - Definirea evaluării eficienței hemostatice în cazul procedurilor chirurgicale

Tipul de răspuns	Definiția răspunsului
Excelent	Intra- și postoperator pierderile de sange sunt similare (10%) cu cele ale pacientului fără hemofilie <ul style="list-style-type: none"> - fără doze suplimentare de FVIII sau FIX fata de cele estimate - nevoia de transfuzii de sange similară cu cea a pacientului fără hemofilie
Bun	Intra- și postoperator pierderea de sange este ușor crescută față de pacientul fără hemofilie (între 10-25%) dar diferența este evaluată de chirurg/ anestezist ca fiind nesemnificativă clinic <ul style="list-style-type: none"> • fără doze suplimentare de FVIII sau FIX fata de cele estimate • nevoia de transfuzii de sange similară cu cea a pacientului fără hemofilie
Statistfăcător	Intra- și postoperator pierderile de sange sunt crescute cu 25-50% față de pacientul fără hemofilie și este nevoie de tratament adițional: <ul style="list-style-type: none"> • doze suplimentare de FVIII sau FIX fata de cele estimate • necesar de transfuzii de sange de 2 ori mai

		mare față de pacientul fără hemofilie
Prost/ răspuns	Fără	<p>Intra- și postoperator pierderea de sange este substanțial semnificativ crescută (>50%) față de pacientul fără hemofilie și care nu este explicată de existența unei afecțiuni medicale/chirurgicale alta decat hemofilia</p> <ul style="list-style-type: none"> • hipotensiune sau transfer neașteptat la ATI datorită sangerărilor <p>sau</p> <ul style="list-style-type: none"> • creștere substanțială a necesarului de transfuzii de > 2 ori față de necesarul anticipat

5. Criterii de schimbare a tratamentului

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții sau la proteinele de șoarece sau hamster cu recomandarea schimbării produsului biologic de tratament
- Dezvoltarea inhibitorilor anti FVIII sau anti FIX

E.PROTOCOL DE TRATAMENT AL HEMOFILIEI CONGENITALE CU INHIBITORI

1. Definiția afecțiunii

- Apariția alloanticorpilor inhibitori anti-FVIII sau anti-FIX la valori $\geq 0,6$ UB/ml este cea mai severă complicație asociată tratamentului hemofiliei. Ea trebuie suspectată ori de câte ori pacientul nu mai raspunde la tratamentul cu factori de coagulare
- Incidența dezvoltării inhibitorilor este de 20 - 30% la pacienții cu hemofilie A formă severă, 5-10% la cei cu forme moderate, ușoare și de < 5% la pacienții cu hemofilie B
- Inhibitorii se diferențiază în funcție de nivelul de răspuns
 - Titru înalt (high responder) ≥ 5 BU; de obicei cu răspuns anamnestic^x la FVIII
 - Titru scăzut (low responder) < 5 BU; fara răspuns anamnestic la FVIII
(Exista inhibitori tranzitori cu titru < 5 UB care pot dispărea spontan)

(* In **absenta expunerii** la F VIII / IX, titrul inhibitorilor poate scadea pana la o valoare chiar **nedetectabila**. La reexpunerea de F VIII / IX, titrul **creste in 4-7 zile = raspuns anamnestic**)

2. Protocol de diagnostic în hemofilia congenitala cu inhibitori

- Testul de recovery și determinarea inhibitorilor prin tehnica Bethesda
- ritmul lor de testare trebuie să fie la initierea profilaxiei:
 - o dată la 5 administrări –până la 20 de expuneri (exposure day –ED)
 - o dată la 10 administrări –în intervalul 20 - 50 de EDs
 - cel puțin de 2 ori – în intervalul 50 - 150 EDs
 - apoi, cel puțin anual

3. Protocol de tratament în hemofilia congenitala cu inhibitori

Scopul

3.1. Oprirea hemoragiilor provocate de inhibitori, prevenirea unor noi sângerări

3.2. Eliminarea inhibitorului/inhibitorilor, prevenirea formării acestuia/acestora

3.1. Oprirea sângerării (obiectiv imediat)

Alegerea atitudinii terapeutice depinde de:

- gradul de severitate al sângerării
- titrul inhibitorului
- responsivitatea anamnestică precedentă

Produse:

- Concentrat de complex protrombinic activat (APCC)
- Factor VII de coagulare activat recombinant (rFVIIa)

Hemofilia de tip „A”

Pacientii cu titru mic (<5 UB):

- prima intentie: FVIII / FIX 75-100 U/kg greutate corporală/zi
- daca sagerarea nu se opreste dupa tratamentul de prima intentie, se administreaza agenti de tip „bypass”:

- rFVIIa: 90 µg/kg/doza în bolus intravenos (pe durata a 2 - 5 minute), la intervale de 2-3 ore sau 270 µg/kg priza unica pe 24 de ore, până la încetarea sângerării. După aceea, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv la 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (pana la disparitia colectiei sanguine).
- concentrat de complex protrombinic activat (APCC): 50-100U/kg/doza la 12 ore până la oprirea hemoragiei. Doza zilnică de APCC nu poate depăși 200 U/kg si se efectueaza pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (pana la disparitia colectiei sanguine). Se perfuzeaza încet, intravenos, fara a se depăși o rată de injecție/perfuzie de 2U/kg corp/minut.

Pacientii cu titru mare (≥ 5 UB sau < 5 UB dar cu raspuns anamnestic):

- rFVIIa: 90 µg/kg/doza în bolus intravenos (pe durata a 2 - 5 minute), la intervale de 2-3 ore sau 270 µg/kg priza unica pe 24 de ore, până la încetarea sângerării. După aceea, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv la 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (pana la disparitia colectiei sanguine).
- concentrat de complex protrombinic activat (APCC): 50-100U/kg/doza la 12 ore până la oprirea hemoragiei. Doza zilnică de APCC nu poate depăși 200 U/kg si se efectueaza pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (pana la disparitia colectiei sanguine). Se perfuzeaza încet, intravenos, fara a se depăși o rată de injecție/perfuzie de 2U/kg corp/minut.

Hemofilia de tip „B”

- rFVIIa: 90 µg/kg/doza în bolus intravenos (pe durata a 2 - 5 minute), la intervale de 2-3 ore sau 270 µg/kg priza unica pe 24 de ore, până la încetarea sângerării. După aceea, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv la 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (pana la disparitia colectiei sanguine)
- concentrat de complex protrombinic activat (APCC): 50-100U/kg/doza la 12 ore până la oprirea hemoragiei. Doza zilnică de APCC nu poate depăși 200 U/kg si se efectueaza pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (pana la disparitia colectiei sanguine). Se perfuzeaza încet, intravenos, fara a se depăși o rată de injecție/perfuzie de 2U/kg corp/minut.

In cazul existentei nefrozei asociată concentratelor cu conținut de FIX utilizate anterior, precum și în cazul anafilaxiei, se va folosi rFVIIa.

ATENȚIE!!!

În cazul ineficienței unuia dintre preparate, se recomandă înlocuirea acestuia cu celălalt!

Deci este foarte important ca ambele medicamente să fie disponibile în spital!

Pacienții cu sângerări frecvente pot reacționa slab la ambele preparate! De aceea, în cazul unor hemoragii severe care pun viața în pericol, în cazul în care nu a putut fi obținută o hemostază eficientă în ciuda administrării ambelor preparate de tip bypass în doze maxime și cu frecvență maximă, poate fi salvatoare de viață utilizarea unei terapii combinate, care presupune administrarea concomitentă a APCC și a rFVIIa, prin alternarea lor din 6 în 6 ore (modul de administrare cel mai frecvent utilizat), nedepășind dozele maxime recomandate.

Eficiența medicației de tip bypass nu poate fi prevăzută cu siguranță, neputând fi monitorizată, în unele cazuri provocând tromboembolism (mai ales în cazul tratamentului combinat care poate fi efectuat numai în condiții intraspitalicești, sub supravegherea unui specialist în tratamentul tulburărilor de coagulare, pediatru sau hematolog). În același timp, este important ca pe lângă examenul fizic – efectuat cel puțin o dată pe zi – în spitalul unde este internat pacientul să existe și un laborator pentru investigațiile CID sau pentru testele de tromboză.

Monitorizarea tratamentului

- Severitatea sângerării și răspunsul clinic la tratament trebuie să orienteze dozele necesare
- Pacienții trebuie monitorizați cu atenție, în special pentru riscul de CID sau accidente trombotice
- Monitorizarea prin: teste de coagulare globală, CAT, TEG
- Monitorizarea clinică și paraclinică a evenimentelor hemoragice și a statusului articular
- Monitorizare cu atenție, prin examinare clinică și testele adecvate de laborator, pentru a vizualiza dinamica anticorpilor inhibitori.

Criterii de excludere din tratament

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Coagulare intravasculară diseminată
- Ischemie coronariană acută, tromboză acută și/sau embolie

○ Protocolul ITI (inducerea imunotoleranței)

- 1. Se inițiază cât mai precoce după apariția inhibitorilor, indiferent de titrul anticorpilor!**

Inducerea toleranței imune (obiectiv pe termen lung)

Indicații: la copiii cu hemofilie cu inhibitori indiferent de titrul inhibitorului, cu vârsta 1–18 ani și >18 ani la care s-a inițiat ITI înainte de împlinirea vârstei de 18 ani, din familie cooperantă cu medicul curant și cu accesibilitatea patului venos al pacientului asigurată

După administrarea de FIX, apar adesea reacții anafilactice severe și/sau se dezvoltă sindromul nefrotic. Din această cauză, tratamentul de inducere a toleranței imune (ITI) se efectuează cu prudență în cazul hemofiliei de tip B.

Produse:

- Se recomandă efectuarea ITI cu produsul care a determinat apariția anticorpilor inhibitori sau
- Produse cu FVIII care conțin și Factor von Willebrand

Doze:

1. pentru pacienții cu titru mic de inhibitori (< 5 BU): FVIII / FIX 50-100 U/kgc/zi
2. pentru pacienții cu titru mare (\geq 5 BU): FVIII / FIX 100-150 U/kgc/doza x 2 doze pe zi, zilnic.

Durată: cel puțin 6 luni, fără a putea fi precizată exact, deoarece depinde de farmacocinetica factorului FVIII / FIX administrat și de valoarea indicelui de recuperare. Produsul va fi administrat până la normalizarea timpului de înjumătățire, respectiv până la dispariția inhibitorului: în unele cazuri luni de zile, chiar până la 1-1,5 ani. Dezvoltarea toleranței imune poate fi susținută prin începerea – imediat după apariția alloanticorpilor a – tratamentului pentru inducerea toleranței imune. După obținerea toleranței imune, factorul FVIII / FIX poate fi administrat în scop profilactic de cel puțin trei ori pe săptămână pentru FVIII, respectiv de două ori pe săptămână pentru FIX, în vederea prevenirii reapariției inhibitorilor (conform protocolului de substituție profilactică continuă).

În cazul inducerii toleranței imune pentru pacienții cu hemofilie B cu inhibitori, există un risc crescut de apariție a unor reacții anafilactice sau a sindromului nefrotic în timpul ITI, în special datorită delețiilor mari din gene. De aceea, tratamentul acestor pacienți se va face în continuare doar cu rFVIIa, evitându-se expunerea la antigenul FIX regăsit în anumite produse.

Atenție! Tratamentul de inducere a toleranței imune (ITI) nu trebuie întrerupt nici macar pentru o administrare

Monitorizarea cuprinde pe lângă urmărirea clinică și:

- dinamica inhibitorilor
- testul de recovery

- timpul de înjumătățire al factorului VIII / IX

Evaluarea rezultatului inducerii toleranței imune (în funcție de parametrii farmacocinetici mai sus menționați):

Succesul total al ITI dacă:

- titrul inhibitorului scade sub 0,6 BU,
- indicele de recuperare normal al FVIII depășește 66%,
- timpul de înjumătățire normal al FVIII depășește 6 ore după o perioadă de eliminare de 72 ore.

Succesul parțial al ITI dacă:

- titrul inhibitorului scade sub 5 BU,
- indicele de recuperare a FVIII nu depășește 66%,
- timpul de înjumătățire al FVIII nu depășește 6 ore,
- există răspuns clinic la administrarea FVIII,
- titrul inhibitorului nu crește peste 5 BU după un tratament la nevoie (on demand) de 6 luni sau un tratament profilactic de 12 luni.

Rezultatele farmacocinetice sunt nefavorabile în situația în care criteriile succesului (total sau parțial) nu sunt îndeplinite în termen de 33 luni.

În cazul în care inducerea toleranței imune este de succes, doza de FVIII se va reduce treptat (timp de cel puțin 6 luni) până la atingerea dozei profilactice.

Răspuns parțial sau non-răspuns al ITI dacă:

- Perioada necesară succesului tratamentului de inducere a toleranței imune (ITI) variază mult, de la câteva luni până la cel puțin doi ani.
- În cazul în care anterior a fost utilizat un protocol cu doze mici, se poate încerca creșterea dozei.
- Preparatul recombinant poate fi înlocuit cu un produs care conține și factorul von Willebrand (FVIII/FVW).
- Se poate încerca administrarea de imunomodulatoare.

- **Profilaxia accidentelor hemoragice in hemofilia congenitala cu inhibitori**

Numeroase studii europene cu privire la statusul articular au confirmat faptul ca, fata de pacientii care suferă de hemofilie fără inhibitori, cei cu inhibitori prezintă mai frecvent episoade de sangerare ale sistemului osteo-articular si muscular, necesitand mai des tratament intraspitalicesc, cu aparitia precoce a complicatiilor care conduc la reducerea mobilitatii articulare si ankiloza acestora.

1. **Obiective:** prevenția accidentelor hemoragice, ameliorarea bolii cronice articulare, îmbunătățirea calității vieții pacienților cu hemofilie și anticorpi inhibitori

2. **Criterii de includere:**

Profilaxia secundara pe termen scurt / intermitenta se adreseaza pacientilor in anumite situatii (vezi capitolul B. Tratamentul sau substituția profilactică intermitenta / de scurta durata). Se pot administra ambele tipuri de agenti de bypass, atat rFVIIa (factor VII activat recombinant), cat si APCC (concentrat de complex protrombinic activat).

APCC: 50-100 U/kgc/doza de 3 ori pe săptămână

rFVIIa: 90-180 µg/kgc de 3 ori pe săptămână

Durata de administrare este cea prevazuta la cap II lit B.

Profilaxia secundara pe termen lung se efectueaza cu APCC si se recomanda în următoarele cazuri:

- a prezența unor inhibitori persistenți, asociați cu un tratament nereușit de inducere a toleranței imune (ITI), sau
- pacientii care urmeaza protocolul ITI pana se obtine toleranta satisfacatoare (titru inhibitori < 0,6 UB, recovery F VIII / IX > 66%, T ½ F VIII / FIX ≥ 6 ore),sau
- la pacienții pediatrici la care, din motive obiective, nu se poate efectua tratamentul de inducere a toleranței imune (ITI).

Doze APCC:

- **Inițial:** 50 U/kgc/doza de 3 ori pe săptămână, timp de 8-12 săptămâni
- Daca **răspunsul** terapeutic este **satisfacator / favorabil** dupa 8 - 12 saptamani (definit ca o reducere de cel puțin 50% a frecvenței hemoragiilor cu îmbunătățirea semnificativă a calității vieții), tratamentul profilactic va fi continuat cu aceeași doză timp de încă 8 - 12 săptămâni, după care va fi reevaluată eficacității tratamentului.

- Dacă **răspunsul** terapeutic este **parțial** (definit ca reducerea numărului episoadelor de sângerare cu cel puțin 50%, fara îmbunătățirea semnificativa a calității vieții), se va crește doza de APCC la 85 U/kgc/doza de 3 ori pe săptămână sau la fiecare a doua zi (dacă este necesar) timp de 8 - 12 săptămâni. Dacă după aceasta perioada:
 - a. răspunsul terapeutic este **satisfactor / favorabil**, schema terapeutică va fi continuată neschimbat cu această doză timp de încă 8 - 12 săptămâni, după care pacientul va fi reevaluat.
 - b. răspunsul terapeutic este **parțial** și sângerările apar frecvent în zilele în care pacientului nu i s-a administrat APCC, se crește frecvența administrării APCC cu păstrarea aceleiași doze de 85 U/kgc/zi timp de încă 8 - 12 săptămâni. Dacă după aceasta perioada răspunsul terapeutic este:
 - a. **satisfactor / favorabil**: tratamentul va fi continuat neschimbat în această formă
 - b. **parțial**: doza profilactică de APCC poate fi crescută la maximum 100 U/kgc/zi. Dacă nici cu această doză nu se obține un răspuns terapeutic adecvat, tratamentul profilactic cu APCC se va întrerupe și se va căuta o altă posibilitate terapeutică.

În timpul tratamentului profilactic de lungă durată cu APCC, se recomandă efectuarea la un interval de 8 – 12 săptămâni a dozării titrului inhibitorilor.

- **Profilaxia în timpul toleranței imune**

Criterii de includere: Pacienți în protocol ITI cu sangerari frecvente sau cu risc vital

Doza APCC: 50-200 U/kgc/zi de 2 ori pe săptămână

Se va evalua:

- Indicele de recuperare al FVIII care trebuie monitorizat atunci când inhibitorul scade la 10 BU.
- În cazul unui indice de recuperare corespunzător al FVIII (titru inhibitori < 0,6 UB, recovery F VIII / IX > 66%, $T \frac{1}{2} F VIII / FIX \geq 6$ ore) terapia bypass poate fi întreruptă.

4-3. Monitorizarea tratamentului

- Monitorizarea clinică și paraclinică a evenimentelor hemoragice și a statusului articular
- Monitorizare cu atenție, prin examinare clinică și teste adecvate de laborator (teste de coagulare globale, TEG, CAT)

- Monitorizarea dinamicii anticorpilor inhibitori.

5 4. Criterii de excludere din tratament

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Coagulare intravasculară diseminată
- Ischemie coronariană acută, tromboză acută și/sau embolie
- Neresponsivitate (hemostaza absentă sau incompletă) la unul din cei doi agenți de by-pass pentru pacienții cu inhibitori
- **Tratamentul de substituție în cazul intervențiilor chirurgicale și ortopedice în hemofilia congenitală cu inhibitori**

1. Obiective: asigurarea hemostazei în cursul intervențiilor chirurgicale și ortopedice

2. Criterii de includere: pacienții cu hemofilia și anticorpi inhibitori anti-FVIII sau anti-FIX care necesită intervenții chirurgicale sau ortopedice

3. Tratament

Produse:

- Concentrat de complex protrombinic activat (APCC)
- Factor VII de coagulare activat recombinant (rFVIIa)

Doze:

- **Concentrat de complex protrombinic activat (APCC)**

Doza de încărcare pre-operator este de 100 UI/kg corp. Având grijă să nu se depășească doza maximă zilnică de 200 UI/kg corp/24 de ore, se pot administra 50 U/kg corp, 75 U/kg corp sau 100 U/kg corp, la intervale de 6 ore, 8 ore sau respectiv 12 ore timp de minim 2-3 zile post-operator. Ulterior se poate continua cu o doză totală de 100-150 UI/kg corp/24 de ore. Durata tratamentului post-operator pentru intervențiile chirurgicale majore este de minim 14 zile.

Mod de administrare: perfuzați încet, intravenos. Nu trebuie să se depășească o rată de injecție/perfuzie de 2U/kg corp și minut.

- **Factor VII de coagulare activat recombinant (rFVIIa)**

Imediat înainte de intervenție trebuie administrată o doză inițială de 90 µg/kg. Doza trebuie repetată după 2 ore și apoi la intervale de 2 - 3 ore în primele 24 - 48 de ore, în funcție de tipul intervenției efectuate și de starea clinică a pacientului.

În intervențiile chirurgicale majore, administrarea trebuie continuată la intervale de 2 - 4 ore timp de 6 - 7 zile. Ulterior, intervalul dintre doze poate fi crescut la 6 - 8 ore timp de încă 2 săptămâni de tratament. Pacienții supuși unor intervenții chirurgicale majore pot fi tratați timp de minim 14 zile.

Mod de administrare: administrare intravenoasă în bolus, pe durata a 2 - 5 minute.

4. Monitorizarea tratamentului

- Severitatea sângerării și răspunsul clinic la tratament trebuie să orienteze dozele necesare
- Pacienții trebuie monitorizați cu atenție, în special pentru riscul de CID sau accidente trombotice
- Monitorizarea clinică și paraclinică a evenimentelor hemoragice și a statusului articular
- Monitorizare cu atenție, prin examinare clinică și testele adecvate de laborator (coagulare globală, TEG, CAT)
- Urmărirea dinamicii anticorpilor inhibitori.

5. Criterii de excludere din tratament

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Coagulare intravasculară diseminată
- Ischemie coronariană acută, tromboză acută și/sau embolie

HEMOFILIA DOBANDITA

Definiție

Hemofilia dobândită este o afecțiune care apare la un moment dat la pacienții fără antecedente personale (și familiale) pentru hemoragii. În aceasta situație, organismul uman dezvoltă autoanticorpi (anticorpi inhibitori) împotriva propriilor factori de coagulare endogeni (cel mai adesea factorul VIII), având ca rezultat reducerea semnificativă a activității factorului respectiv și consecutiv alterarea coagularii.

Incidența

- 0,2-1,5:1.000.000 de locuitori
- 80 - 90% dintre aceste cazuri prezintă hemoragii grave
- 8-22% din cazuri au evoluție fatală
- 50% din cazuri asociază coexistența altor afecțiuni sistemice (autoimune, oncologice, infecții, secundar medicamentos, post-partum)
- 50% din cazuri sunt idiopatice

Tabloul clinic

Manifestările clinice sunt foarte variate, severitatea simptomatologiei neputând fi corelată cu rezultatele testelor de laborator. Gravitatea episodului hemoragic nu depinde de titrul anticorpilor inhibitori, nefiind direct proporțională cu acesta! În prezența unei anamneze hemofilice negative, apar sângerări masive necontrolate, după intervențiile chirurgicale sau în mod spontan, la nivelul țesutului conjunctiv moale, al pielii și al mucoaselor. Spre deosebire de hemofilia congenitală forma severă, hemartrozele sunt rare. Evoluția este gravă, cu o rată a mortalității între 8-22%.

Conform convențiilor internaționale:

- un titru **mare** de anticorpi (high-responder) se definește printr-o valoare peste 5 BU
- un titru **mic** de anticorpi (low-responderi) se definește printr-o valoare sub 5 BU.

TRATAMENT

Obiective:

- **Oprirea sangerarii:**

- **Pacientii cu** titru mare (≥ 5 UB) și a unor hemoragii moderate sau masive, se recomandă tratamentele asociate (by passing):

- rFVIIa: 90 $\mu\text{g/kgc}$ /doza în bolus intravenos (pe durata a 2 - 5 minute), la intervale de 2-3 ore sau 270 $\mu\text{g/kgc}$ priza unica pe 24 de ore, până la încetarea sângerării. După aceea, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv la 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar.
- concentrat de complex protrombinic activat (APCC): 50-100U/kgc/doza la 12 ore până la oprirea hemoragiei. Doza zilnică de APCC nu poate depăși 200 U/kgc și se efectuează pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar. Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăși o rată de injecție/perfuzie de 2U/kg corp/minut.

- **Pacientii cu** titru mic (<5 UB), cu hemoragii usoare sau dacă preparatul de tip by-pass nu este disponibil:

- concentrate de FVIII / FIX, alegand una dintre urmatoarele 2 variante:

- Se administrează doza de 100-200 U/kgc. Dacă răspunsul terapeutic este favorabil (definit clinic prin stoparea sângerării, iar paraclinic prin reducerea / corectarea valorii APTT initial prelungit), tratamentul se va continua zilnic, cel puțin 2-3 zile.
- Administrarea unei doze „de neutralizare a inhibitorului” calculată după formula: 20 U/kgc/1 UB + 40 U/kgc, care are ca scop obținerea unei activități a FVIII/FIX de 20-50 U/ml; apoi se continuă la intervale de 6-8 ore în bolusuri cu doza de 20-50 U/kgc sau 3-4 U/kgc în perfuzie continuă, în funcție de evoluția valorii factorilor FVIII / IX.

Dacă în primele 24 ore tratamentul cu concentrate de FVIII / IX nu este eficient, se va trece la preparatul by pass:

- rFVIIa: 90 µg/kg/doza în bolus intravenos (pe durata a 2 - 5 minute), la intervale de 2-3 ore sau 270 µg/kgc priza unica pe 24 de ore, până la încetarea sângerării. După aceea, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv la 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar.
- concentrat de complex protrombinic activat (APCC): 50-100U/kgc/doza la 12 ore până la oprirea hemoragiei. Doza zilnică de APCC nu poate depăși 200 U/kgc si se efectueaza pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar. Se perfuzeaza încet, intravenos, fara a se depăși o rată de injecție/perfuzie de 2U/kg corp/minut.

Pentru situatiile grave, cu iminenta de deces, la care tratamentul mai sus mentionat esueaza, se recomanda eliminarea anticorpilor inhibitori prin proceduri de plasmafereza si imunoadsorbție, urmate de administrarea de concentrate de factor de coagulare.

- Eradicarea si prevenirea sintezei autoanticorpilor inhibitori

Tratamentul consta in administrarea unor medicamente imunosupresoare (de exemplu: corticosteroizii, azatioprina, ciclofosfamida), la care se asociaza tratamentul specific, acolo unde este cazul, al altor afectiuni sistemice asociate.

Cele 2 tipuri de tratament, atat cel pentru oprirea sangerarii, cat si cel pentru eradicarea si prevenirea sintezei autoanticorpilor inhibitori, trebuiesc initiate concomitent.

BOALA VON WILLEBRAND

Definiție

Boala von Willebrand (BVW) este cea mai frecventă coagulopatie congenitală, care poate fi transmisă autosomal dominant sau recesiv, si care este definită prin sinteza cantitativ redusă (tipul 1 si 3 al bolii) sau calitativ anormală (tipul 2 de boala) a factorului von Willebrand. Datorită faptului că gena care comandă producerea acestui factor în organism se situează pe bratul scurt al cromozomului 12, boala este manifestă atât la bărbați, cât și la femei, cu o frecvență mai mare a simptomatologiei la sexul feminin. Factorul von Willebrand este una dintre cele mai mari glicoproteine din organism, fiind sintetizat în celulele endoteliale și în megakariocite. Are un rol foarte important atât în hemostaza primară prin favorizarea aderenței trombocitelor la peretele vascular lezată, cât și în hemostaza secundară, prin transportul și stabilizarea factorului VIII în torrentul circulator sanguin. De aceea, în boala von Willebrand, deși Factorul VIII este produs în cantitate normală, deficitul / absența factorului von Willebrand determină distrugerea rapidă a factorului VIII în circulația sanguină.

Transmiterea bolii poate fi:

- Autozomal dominantă (tipul 1; subtipurile 2A, 2B și 2M)

- Autozomal recesiva (tipul 3, subtipul 2N și o variantă rară a subtipului 2A (IIC))

Clasificarea BVW

Clasificarea BVW (Sadler *et al.* 2006), conform *Grupului de lucru pentru boala von Willebrand din cadrul Societății Internaționale de Tromboză și Hemofilie* (ISTH), distinge trei tipuri principale ale BVW: tipurile 1 și 3 includ defectele cantitative ale FVW, iar tipul 2 defectele calitative ale acestuia.

Tipul bolii von Willebrand	Caracteristică
1 (60-80% din cazuri, autozomal dominant)	Lipsa parțială a FVW, defect cantitativ
2 (15-30% din cazuri)	Defecte calitative ale FVW
2A	Adeziune trombocitară redusă dependentă de VWF, asociată cu absența selectivă a HMWM (multimerii mari ai factorului von Willebrand)
2B	Afinitate crescută a FVW pentru receptorul GPIb al trombocitelor
2M	Adeziune trombocitară redusă dependentă de VWF care nu este asociată cu absența selectivă a HMWM (multimerii mari ai factorului von Willebrand)
2N	Capacitate semnificativ redusă de legare a FVIII

3 (1-5% din cazuri, autozomal recesiv)	Lipsa totală a FVW
Tipul plachetar al BVW	Trombocitopatie „de tip plachetar”, receptorul GPIb al trombocitelor leagă puternic HMWM-urile (multimerii mari ai factorului von Willebrand).

Tabloul clinic al BVW

Gravitatea episoadelor hemoragice variaza de la forme usoare pana la forme severe cu risc vital, mai ales la pacientii cu tipul 3 de boala. Localizarile cele mai frecvente sunt la nivelul mucoaselor (epistaxis, hemoragii gastro-intestinale, gingivale dupa extractii dentare). Meno-metroragiile sunt des intalnite la femei, care pot necesita asocierea pe termen lung a tratamentului substitutiv hemostatic, cu suplimente de fier si contraceptive orale. Mai rar, pacientii pot prezenta hematurie sau hemartroze.

Diagnosticul BVW

Pentru diagnosticul bolii von Willebrand se efectueaza o serie de teste succesive prin care se confirma diagnosticul (PT, APTT, antigenul factorului von Willebrand, factor VIII).

TRATAMENTUL SUBSTITUTIV ÎN BOALA VON WILLEBRAND

1. Obiective:

- oprirea sângerării
- profilaxia sangerarilor in cazurile severe de hemoragie (tipul 3 de boală)
- profilaxia sangerarilor in cazul interventiilor chirurgicale si al recuperarii fiziokinetoterapie sau dupa episoadele hemoragice cu risc vital, indiferent de localizare.

2. Criterii de includere:

Pentru tratamentul “on demand”:

- episoade usoare de hemoragie care nu au raspuns la tratamentul cu DDAVP, indiferent de tipul bolii von Willebrand si de varsta
- episoade moderate sau severe de hemoragie, indiferent de tipul bolii von Willebrand si de varsta

Pentru tratamentul profilactic:

- tratament profilactic de lungă durată cu un concentrat cu conținut de FVIII/FVW: 20-30 UI/kgc de două-trei ori pe săptămână, la pacienții cu formă severă de boală, cu varsta sub 18 ani si cei peste 18 ani care au beneficiat anterior de profilaxie
- tratament profilactic de scurta durată cu un concentrat cu conținut de FVIII/FVW înainte, intra- și post-intervenții sângerânde (ortopedice, chirurgicale, stomatologice)
- tratament profilactic de scurta durată cu un concentrat cu conținut de FVIII/FVW în perioada fiziokinetoterapiei recuperatorii

3. Produse utilizate:

- Concentrate derivate plasmatic sau recombinante care contin FVIII si FvW cu raport $FvW / FVIII \geq 0,91 \pm 0,2$

4. Doze utilizate

Tratamentul bolii von Willebrand cu concentrate FVIII / FVW in cantitate crescuta

Tratament	Doza (UI / kgc)	Frecventa administrarilor	Obiectiv
Sângerări spontane	20-30	doza unica pe zi	FVIII:C > 30% pana la vindecare
Extracții dentare	20-30	doza unica pe zi	FVIII:C > 30% cel putin 1-3 zile
Intervenții chirurgicale ușoare	30-50	doza unica pe zi	FVIII:C > 30% până la vindecarea completă a plăgii
Intervenții	40-60	doza unica pe zi	FVIII:C > 50% până la

chirurgicale majore			vindecarea completă a plăgii
------------------------	--	--	------------------------------

Abordarea terapeutică în cazul femeilor cu boala von Willebrand în timpul sarcinii, nasterii și perioadei post-partum:

Nivelul F VIII / F VW variaza diferit în timpul sarcinii și în perioada post-partum, depinzând inclusive de tipul bolii von Willebrand, după cum urmează:

- Având în vedere faptul că în timpul sarcinii are loc o creștere a nivelului de F VIII / F VW, sangerările în această perioadă sunt extreme de rare pentru tipul 1 și 2 al bolii. Totuși, valorile trebuie monitorizate periodic, mai ales în ultimele 10 zile înainte de naștere. Dacă nivelul de FVIII > 50% riscul de sangerare post-partum este minim, iar dacă este < 20% există o probabilitate mare de sângerare.
 - Pentru paciențele cu forma severă de boala von Willebrand (tipul 3) nu există modificări semnificative ale nivelului de F VIII / F VW în timpul sarcinii.
- 1) Pentru subtipul 2B al bolii, trombocitopenia se poate agrava în timpul sarcinii.
- În primele 3-10 zile ale perioadei postpartum nivelul de FVW scade foarte rapid, cu risc major de sangerare, de aceea lauzele cu boala von Willebrand necesită monitorizare intraspitalicească timp de 7-10 zile post-partum. Ca urmare, este foarte importantă menținerea unor nivele plasmatice de FVIII / FvW de > 50 % atât antepartum, cât și post-partum cel puțin 7-10 zile.

5. Monitorizarea tratamentului

- monitorizarea lunară, clinic și paraclinic, a evenimentelor hemoragice și a statusului articular la pacienții cu forme severe
- monitorizarea periodică, clinic și paraclinic, a evenimentelor hemoragice și a statusului articular la ceilalți pacienți, în funcție de fenotipul bolii
- monitorizarea dezvoltării anticorpilor inhibitori.

6. Criterii de schimbare a tratamentului

- reacții de hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- apariția inhibitorilor anti-F VIII / FVW

OBSERVAȚII FINALE

1. Cine prescrie medicatia ?

Medicii prescriptori sunt : medicii cu specialitatea, hematologie pediatrie sau medicina interna, cu atestare din partea unui serviciu de hematologie, pentru cazurile in care nu exista medic pediatru sau hematolog.

2. Unde se face prescriptia?

Prescrierea medicamentelor de substitutie specifice acestor afectiuni se face in unitatile sanitare nominalizate pentru derularea PN de hemofilie, cu indeplinirea criteriilor minime si anume, in conditii de:

- spitalizare continua
- spitalizare de zi sau ambulator de specialitate.

3. Pe ce durata de timp se poate face prescriptia?

In cazul pacientilor care nu beneficiaza de profilaxie continua/intermitenta, care pot prezenta eventuale episoade hemoragice usoare sau moderate, se poate elibera medicatia substitutiva corespunzatoare pentru 2-3 zile la domiciliu, cu obligativitatea revenirii la medicul curant pentru reevaluare, cu posibilitatea prelungirii tratamentului la nevoie.

Tratamentul profilactic (de lunga sau scurta durata) se poate elibera la domiciliu pentru o perioada de maxim 3 luni, numai in cazurile in care exista o colaborare intre medicul de familie al pacientului si medicul specialist curant (pediatru / hematolog / medic de medicina interna atestat). In aceasta situatie, medicul curant are obligativitatea monitorizarii clinice la domiciliu a pacientului lunar sau ori de cate ori este nevoie si comunicarea catre medicul specialist a situatiei pacientului lunar sau ori de cate ori este nevoie. Conditia este dovedirea tratamentului (prin returnarea flacoanelor folosite, respectiv prin aplicarea in Caietul de Monitorizare al Bolnavului hemofilic al etichetei de identificare a preparatului utilizat, sau altele).

4. Unde se face administrarea tratamentului

El poate fi administrat in orice unitate sanitara sau la domiciliu de catre tutorele legal sau personalul medical instruit in cazul copiilor mici, sau chiar de catre pacient in cazul copiilor mari, adolescentilor / adultilor instruiti.”

DCI: ALPROSTADILUM

I. Definiția afecțiunii:

Arteriopatia obliterantă cronică a membrelor inferioare - evoluția progresivă către obliterarea arterelor cu constituirea sindromului de ischemie cronică periferică, determinată de diferite boli de sistem, variate din punct de vedere etiopatogenic, morfopatologic și clinic.

ARTERIOPATII DE TIP DEGENERATIV:

- arteriopatia aterosclerotică - dezvoltarea de leziuni ateromatoase la nivelul intimei, segmentare, necircumferențială
- arteriopatia senile - predomină scleroza și depunerile de calciu, fiind circumferențiale
- arteriopatia diabetică - macroangiopatia asociată des cu mediocalcinoza
- microangiopatia - afectează venule, capilare, arteriole

ARTERIOPATII DE TIP INFLAMATOR:

- Trombangeita Obliterantă (BOALA Buerger)
- panvasculita de etiologie necunoscută
- interesează arterele și venele la indivizi tineri 20 - 40 ani
- apare la mari fumători, de sex masculin
- evoluează inexorabil spre necroza extremităților

II. Stadializarea afecțiunii:

Stadiul I: alterarea perfuziei tisulare fără semne clinice sau acuze subiective

Stadiul II: alterarea perfuziei însoțită de claudicație intermitentă;

Stadiul III: durere ischemică de repaus;

Stadiul IV: ulcerație ischemică, necroză, gangrene.

III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.), pentru tratamentul medical vasodilatator:

Pacienții diagnosticați cu Arteriopatie obliterantă cronică a membrelor inferioare, stadiile II - IV după clasificarea Fontaine, care au membrul inferior viabil și la care procedeele de revascularizare sunt imposibile, au șanse de succes reduse, au eșuat anterior sau, mai ales, când singura opțiune rămasă este amputația.

IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament) medical vasodilatator prostaglandine (Aiprostadil)

NOTĂ:

Administrarea se face în spital, sub supraveghere medicală. Soluția trebuie administrată imediat după reconstituire.

Administrare intravenoasă:

Doza recomandată este de 40 μ g alprostadil (2 fiole Vasaprostan 20), diluată în 50 - 250 ml soluție salină izotonă, administrată în perfuzie intravenoasă pe o perioadă de 2 ore. Această doză se administrează de două ori pe zi, în perfuzie intravenoasă.

Alternativ, se poate administra o doză de 60 μ g alprostadil (3 fiole Vasaprostan 20), diluată în 50 - 250 ml soluție salină izotonă,

La pacienții cu insuficiență renală (clearance-ul creatininei > 1,5 mg/dl),

tratamentul trebuie început cu o doză de 10 μ g alprostadil (1/2 fiolă Vasaprostan 20), diluată în 50 ml soluție salină izotonă, administrată în perfuzie intravenoasă pe o perioadă de 2 ore, de două ori pe zi. În funcție de evoluția clinică, doza poate fi crescută în 2 - 3 zile la doza uzuală

recomandată (40 μ g alprostadil).

Administrare intraarterială: (de excepție)!

Doza recomandată este de 10 μ g alprostadil (1/2 fiolă Vasaprostan 20), diluată în 50 ml soluție salină izotonă, administrată în perfuzie intraarterială pe o perioadă de 60 - 120 minute, cu ajutorul unei pompe de perfuzat. Dacă este

necesar, mai ales în prezența necrozelor, doza poate fi crescută la 20 μ g alprostadil (o fiolă Vasaprostan 20), atât timp cât toleranța pacientului este satisfăcătoare. Această doză se administrează o dată pe zi, în perfuzie intraarterială.

Dacă perfuzarea intraarterială se va realiza printr-un cateter a demeure, se recomandă o doză de 0,1 - 0,6 ng/kg și minut, administrată cu pompa de perfuzare pe o perioadă de 12 ore (echivalentul a 1/4 - 1 1/2 fiole de Vasaprostan), în funcție de toleranță și de gravitatea afecțiunii.

Administrare intravenoasă și intraarterială:

Volumul lichidian perfuzat pacienților cu insuficiență renală și celor care datorită unei afecțiuni cardiace prezintă riscuri, trebuie restricționat la 50 - 100 ml pe zi, iar perfuzia trebuie realizată prin pompă de perfuzare.

După 3 săptămâni de tratament, trebuie evaluat beneficiul tratamentului cu Vasaprostan 20. Dacă pacientul nu răspunde la tratament, administrarea de

Vasaprostan 20 trebuie întreruptă. Durata tratamentului nu trebuie să depășească 4 săptămâni.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Pacienții care primesc Vasaprostan 20, în special cei cu tendință la dureri intense, insuficiență cardiacă, edeme periferice sau insuficiență renală (clearance-ul creatininei > 1,5 mg/dl) trebuie atent monitorizați pe durată fiecărei administrări. Trebuie efectuat frecvent controlul funcției cardiace (monitorizarea tensiunii arteriale, a frecvenței cardiace și a echilibrului hidric) și, dacă este necesar, monitorizarea greutății, măsurarea presiunii centrale venoase și monitorizare ecocardiografică. Pentru a evita apariția simptomelor de hiperhidratare, volumul de Vasaprostan 20 perfuzat nu trebuie să depășească 50 - 100 ml pe zi (pompă de perfuzat), iar timpul de perfuzat trebuie respectat întocmai. Înainte de externarea pacientului trebuie stabilizată funcția cardiovasculară.

Vasaprostan 20 trebuie administrat de către medici cu experiență în tratarea arteriopatiei obliterante cronice a membrelor inferioare și care sunt familiarizați cu monitorizarea funcției cardiovasculare, în unități specializate.

În caz de apariție a reacțiilor adverse se recomandă scăderea ratei de perfuzie sau întreruperea administrării.

Vasaprostan 20 conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Prudență la pacienții care utilizează concomitent alte vasodilatatoare sau anticoagulante.

VI. Criterii de excludere din tratament:

Hipersensibilitate la alprostadil sau la oricare dintre excipienți.

Disfuncții cardiace cum sunt insuficiență cardiacă clasa III și IV (conform clasificării NYHA), aritmie cu modificări hemodinamice relevante, boală coronariană insuficient controlată, stenoza și/sau insuficiență mitrală și/sau aortică. Istoric de infarct miocardic în ultimele șase luni.

Edem pulmonar acut sau istoric de edem pulmonar la pacienții cu insuficiență cardiacă. Boală pulmonară cronică obstructivă severă (BPCO) sau boală pulmonară veno-ozivă (BPVO). Infiltrat pulmonar diseminat.

Insuficiență hepatică.

Tendință la sângerare cum este cea existentă la pacienții cu ulcer gastric și/sau duodenal activ sau la cei cu politraumatisme.

Vasaprostan 20 nu trebuie administrat femeilor gravide sau celor care alăptează.

VII. Reluare tratament (condiții) - doar pentru afecțiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată (ex. Hepatita cronică virală)

După prima cură de 3 - 4 săptămâni, conform studiilor, 46% dintre pacienți au conversie de la stadiile III - IV la stadiul II. Se recomandă monitorizarea pacienților la fiecare 6 luni sau mai repede dacă este nevoie. Pentru acei pacienți care avansează din nou spre stadiile III - IV se recomandă reluarea terapiei de 3 - 4 săptămâni. Există evidențe clinice foarte bune pentru repetarea curelor de 3 - 4 săptămâni de până la 4 ori.

VIII. Prescriptori - inițierea se face de către medici de specialitate din Clinica universitară.

DCI: TAFAMIDIS

Indicații:

tratamentul amiloidozei cu transtiretină la pacienți adulți cu polineuropatie simptomatică stadiul 1 pentru a întârzia progresia afectării neurologice periferice.

Posologie și monitorizare:

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de către un medic cu experiență în managementul pacienților cu polineuropatie determinată de amiloidoza cu transtiretină.

Doze: 20 mg o dată pe zi, administrată oral.

Tafamidis trebuie asociat terapiei standard utilizate pentru tratamentul pacienților cu polineuropatie familială amiloidotică cu transtiretină (TTR-FAP). În cadrul acestei terapii standard, medicii trebuie să monitorizeze pacienții și să continue să evalueze necesitatea instituirii altor tratamente, inclusiv necesitatea unui transplant hepatic. Deoarece nu există date disponibile cu privire la utilizarea acestui medicament post-transplant hepatic, tratamentul cu tafamidis trebuie întrerupt la pacienții supuși unui transplant hepatic.

Nu sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienții cu insuficiență renală sau insuficiență hepatică ușoară și moderată. Administrarea tafamidis la pacienți cu insuficiență hepatică severă nu a fost studiată, ca urmare, se recomandă prudență.

Grupe speciale de pacienți:

1. Copii și adolescenți: nu există utilizare relevantă a tafamidis la copii și adolescenți.

2. Vârstnici: datele la pacienți vârstnici sunt foarte limitate; nu sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienții vârstnici (≥ 65 ani).

3. Femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive corespunzătoare atunci când utilizează tafamidis.

PRESCRIERE:

Inițierea tratamentului cu tafamidis se va face numai după stabilirea cu certitudine a diagnosticului de **polineuropatie simptomatică determinată de amiloidoza cu transtiretină la pacienți adulți**, într-o clinică universitară de Neurologie sau/și de Hematologie, de către un medic primar/specialist neurolog sau hematolog, prin examen clinic și de laborator (examenul neuroelectrofiziologic efectuat de către un medic neurolog care are competență oficială în acest domeniu de explorări, este obligatoriu).

Tratamentul se poate acorda doar prin farmaciile cu circuit închis ale unităților sanitare care derulează acest program.

Continuarea prescrierii se va face pe bază de scrisoare medicală prin sistemul ambulatoriu, de către un medic primar/specialist neurolog sau hematolog din zona teritorială în care locuiește bolnavul. Cel puțin la 6 luni, medicul din teritoriu va trimite pacientul la control periodic pentru monitorizare clinică (și, după caz și de laborator), în clinica universitară în care s-a inițiat acest tip de tratament.

DCI: IVABRADINUM

I. INDICAȚII

- Tratatamentul bolii coronariene ischemice
- Tratatamentul simptomatic al anginei pectorale cronice stabile la adulți cu boală coronariană ischemică și ritm sinusal. Ivabradina este indicată:
 - la adulți care au intoleranță sau contraindicație la beta-blocante
 - în asociere cu beta-blocante la pacienți insuficient controlați cu o doză optimă de beta-blocant și a căror frecvență cardiacă este > 60 bpm.

II. TRATAMENT

Tratatamentul se începe cu doza de 2 x 5 mg/zi și în funcție de efectul clinic și cel asupra frecvenței cardiace (care se recomandă a nu se scădea sub 50 bătăi/min.), doza se crește la 2 x 7,5 mg/zi.

III. PRESCRIPTORI

Tratatamentul este inițiat de medici cardiologi/medici specialiști de medicină internă și medici de familie.

DCI: ACID OMEGA-3-ESTERI ETILICI

I. INDICAȚIE

- Post-infarct miocardic cu fracție de ejeție < 50 pentru scăderea riscului de moarte subită
- în dislipidemiile cu hipertrigliceridemie tipul IV în monoterapie, tipul IIb/III în combinații cu statine când controlul trigliceridelor este insuficient.

II. Stadializarea afecțiunii

III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

- nivel al trigliceridelor > 500 mg/dL

IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Post-infarct Miocardic: 1 g/zi (o capsulă)

În hipertrigliceridemii: 2 g/zi; în cazul în care răspunsul nu este adecvat se poate mări doza la 4 g/zi.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Se recomandă ca agenții de normalizare ai nivelului lipidelor să fie utilizați numai atunci când s-au realizat încercări rezonabile de a obține rezultate satisfăcătoare prin metode non-farmacologice. Dacă se decide pentru utilizarea acestor agenți, pacientul trebuie informat că utilizarea acestor medicamente nu reduce importanța dietei.

Tratamentul cu acid omega-3-esteri etilici se întrerupe la pacienții care nu prezintă răspuns adecvat după 2 luni de tratament. În cazul în care pacientul prezintă răspuns adecvat la tratament, se efectuează evaluarea anuală a oportunității continuării tratamentului prin monitorizarea regimului igienico-dietetic și a profilului lipidic.

VI. Criterii de excludere din tratament:

- hipertrigliceridemie exogenă (hiperchilomicronemie de tip I)
- hipertrigliceridemia endogenă secundară (în special diabet necontrolat).

VII. Prescriptori

Tratamentul este inițiat de medici în specialitatea cardiologie/medicină internă, diabet și boli de nutriție, nefrologie și este continuat de către medicii de familie pe baza scrisorii medicale, în doza și pe durata recomandată de medicul care inițiază tratamentul.

DCI: VALSARTAN/CANDESARTAN CILEXETIL

Definiția afecțiunii:

Diagnosticul de Insuficiență Cardiacă Cronică (ICC) se bazează pe evaluarea clinică, ce pleacă de la antecedentele pacientului, examenul fizic și investigațiile paraclinice adecvate. Conform Ghidului European de Diagnostic și Tratament al Insuficienței Cardiace Cronice (2005), componentele esențiale ale ICC sunt reprezentate de un sindrom în care pacienții trebuie să prezinte: simptome de IC, în special dispnee și astenie, în repaus sau în timpul activității fizice și edeme gambiere, precum și semne obiective de disfuncție cardiacă în repaus (preferabil ecocardiografice); dacă există dubii, diagnosticul este sprijinit de apariția unui răspuns la tratamentul adecvat.

Insuficiența cardiacă poate fi descrisă prin referire la ventriculul interesat (stânga sau dreapta) sau la faza afectată a ciclului cardiac (sistolică sau diastolică).

Clasificarea în IC stânga sau dreapta ține cont de ventriculul afectat inițial. În IC stânga, produsă de obicei de hipertensiune arterială sau de un infarct miocardic în ventriculul stâng (VS), simptomatologia legată de congestia pulmonară poate predomină la început. În IC stânga, simptomatologia legată de staza în circulația sistemică (edeme periferice, hepatomegalie, ascita, efuziuni pleurale) predomină în faza inițială. Deoarece sistemul circulator este unul închis, IC ce afectează un ventricul îl va interesa și pe celălalt în final. De fapt, cea mai frecventă cauză de IC dreapta este IC stânga.

Cea mai frecvent utilizată este clasificarea în IC sistolică și diastolică. În IC sistolică, este afectată ejecția sângelui. În timpul sistolei, ventriculii nu se contractă cu o forță suficientă pentru a învinge presiunea arterială (presarcină mare). Ca urmare, volumul de sânge pompat este prea mic, iar fracția de ejecție este redusă. Deseori, IC sistolică duce la cardiomiopatie dilatativă. În IC diastolică, nu se realizează o umplere normală a ventriculilor în diastolă, fie din cauza relaxării prea lente, ca în cardiomiopatia restrictivă, fie din cauza îngroșării anormale a pereților ventriculari, ca în hipertrofia ventriculară. În cele mai multe cazuri, IC sistolică și diastolică coexistă la același pacient.

Stadializarea afecțiunii:

New York Heart Association (NYHA) a realizat un sistem de clasificare funcțională, pe baza simptomatologiei și a nivelului activității fizice, în relație cu calitatea vieții pacientului:

- Clasa I: pacienții au boala cardiacă, dar nu prezintă niciun disconfort în timpul activităților fizice obișnuite;
- Clasa a II-a: pacienții prezintă o ușoară limitare a activităților fizice;

- Clasa a III-a: pacienții prezintă o limitare marcată a activităților fizice, din cauza bolii;
- Clasa a IV-a: pacienții nu pot efectua nicio activitate fizică fără un anumit grad de disconfort. Aceștia prezintă simptomatologie de disfuncție cardiacă, inclusiv în repaus.

I. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):

Ghidul European de Diagnostic și Tratament al Insuficienței Cardiace Cronice (2005) recomandă administrarea Blocanților Receptorilor Angiotensinei II (BRA) la următoarele categorii de pacienți:

- disfuncție asimptomatică a VS: BRA indicați în caz de intoleranță la inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA);
- ICC simptomatică (NYHA II): BRA indicați cu sau fără IECA;
- ICC agravată (NYHA III - IV): BRA indicați cu sau fără IECA;
- ICC în stadiu terminal (NYHA IV): BRA indicați cu sau fără IECA.

În România, informațiile de prescriere ale BRA autorizați pentru tratamentul pacienților cu ICC prevăd administrarea la următoarele categorii:

Candesartan cilexetil: Pacienți cu IC și insuficiență funcțională sistolică a VS (fracție de ejeție a VS \leq 40%), ca tratament adjuvant la tratamentul cu IECA sau atunci când tratamentul cu IECA nu este tolerat.

Valsartan: Tratament simptomatic la pacienți cu IC, când nu pot fi utilizați IECA, sau ca tratament adjuvant al IECA, când nu pot fi utilizate beta-blocante.

II. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

Candesartan cilexetil: Doza inițială recomandată de candesartan cilexetil este de 4 mg, o dată pe zi. Creșterea treptată a acestei doze până la atingerea dozei țintă de 32 mg, o dată pe zi, sau a celei mai mari doze tolerate se efectuează prin dublarea dozei la intervale de cel puțin 2 săptămâni.

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții vârstnici sau la pacienții cu hipovolemie, insuficiență renală sau insuficiență hepatică ușoară până la moderată.

Tratament asociat

Se poate administra candesartan cilexetil în asociere cu alte tratamente ale insuficienței cardiace, inclusiv cu IECA, beta-blocante, diuretice sau glicozide digitale sau cu asocieri ale acestor medicamente.

Valsartan: Doza inițială recomandată de valsartan este de 40 mg, administrată de 2 ori pe zi. Creșteri ale dozei la 80 mg și 160 mg de 2 ori pe zi trebuie făcute la

intervale de cel puțin 2 săptămâni, până la administrarea celei mai mari doze tolerate de către pacient. Trebuie avută în vedere reducerea dozelor diureticelor administrate în asociere. Doza zilnică maximă administrată în cadrul studiilor clinice este de 320 mg, administrată fracționat.

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici sau la pacienții cu insuficiență renală (clearance al creatininei > 10 ml/min).

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, fără colestază, doza de valsartan nu trebuie să depășească 80 mg.

Tratament asociat

Valsartan poate fi administrat în asociere cu alte medicamente pentru insuficiență cardiacă. Cu toate acestea, administrarea concomitentă cu un IECA și un beta-blocant nu este recomandată.

III. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Ghidul European de Diagnostic și Tratament al Insuficienței Cardiace Cronice (2005) recomandă următoarele măsuri pentru monitorizarea pacienților cu ICC:

- folosirea unei echipe pluri-disciplinare;
- urmărire atentă, prima evaluare la 10 zile după externare;
- stabilirea planului de tratament la externare;
- creșterea accesului la îngrijirile de sănătate;
- optimizarea tratamentului cu ajutorul ghidurilor;
- evaluare precoce a semnelor și simptomelor (de ex. prin monitorizare la distanță);
- regim diuretic flexibil;
- educație și consiliere intensive;
- urmărire în spital sau în ambulator;
- atenție la strategiile comportamentale;
- creșterea complianței.

IV. Criterii de excludere din tratament:

Candesartan cilexetil:

• hipersensibilitate la candesartan cilexetil sau la oricare dintre excipienții Atacand;

- sarcină și alăptare;
- insuficiență hepatică severă și/sau colestază;
- copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani.

Valsartan:

- hipersensibilitate la valsartan sau la oricare dintre excipienții Diovan;
- insuficiență hepatică severă, ciroza biliară și colestază;
- insuficiență renală severă (clearance creatinina < 10 ml/min) și pacienți care efectuează dializă;
- sarcină și alăptare;
- eficacitatea și siguranța nu au fost stabilite la copii și adolescenți (< 18 ani).

V. Reluare tratament (condiții) - neaplicabil.

VI. Prescriptori: Inițierea tratamentului se efectuează de către medicii în specialitatea cardiologie, medicina internă, tratamentul putând fi continuat și de medicii de familie în baza scrisorii medicale.”

DCI: IRBESARTANUM

Definiții

1) Boala cronică de rinichi diabetică este definită ca:

a. Microalbuminurie sau macroalbuminurie (> 300 mg albumină/24 ore sau mg albumină/g creatinină) + retinopatie diabetică (\pm HTA \pm reducerea eRFG);

sau

b. Microalbuminurie + durată a diabetului zaharat (DZ) de tip 1 mai mare de 10 ani (\pm HTA \pm reducerea eRFG).

2) Microalbuminuria este definită prin eliminarea de albumină între 30 - 300 mg/24 ore sau 20 - 200 micrograme/minut sau între 20 - 200 mg/g creatinină la bărbat și 30 - 300 mg/g creatinină la femeie, dacă 2 determinări din 3 sunt pozitive în interval de 6 luni, în absența infecțiilor urinare, a DZ dezechilibrat, HTA necontrolate și a insuficienței cardiace.

Indicații

Irbesartanum este indicat în tratamentul de primă linie al Bolii cronice de rinichi diabetice cu: microalbuminurie asociată sau nu cu HTA și eRFG > 60 mL/min sau macroalbuminurie asociată cu HTA și eRFG > 30 mL/min.

Tratament

Obiective

a. Dispariția/reducerea/reducerea progresiei microalbuminuriei spre macroalbuminurie;

b. Reducerea macroalbuminuriei cu 50% după 6 luni;

c. Reducerea degradării funcției renale.

Doze

300 mg/zi, în priză unică.

Întreruperea tratamentului

Este indicată numai în caz de efecte adverse: creșterea cu $> 30\%$ a creatininei serice față de valoarea bazală, în absența altor cauze de hipoperfuzie renală, este sugestivă probabil de stenoza semnificativă de arteră renală și impune evaluare și tendința la hiperkaliemie, necorectată prin regim sau medicații asociate.

Lipsa de răspuns a microalbuminuriei (lipsa normalizării sau evoluția spre macroalbuminurie) sau a macroalbuminuriei (scăderea cu 50% a proteinuriei la 6 luni) nu impune oprirea terapiei ci asocierea altor mijloace antiproteinurice (inhibitori ai enzimei de conversie a angioteninei, antialdosteronice).

Monitorizare

La bolnavii aflați sub tratament vor fi monitorizate lunar, în primele trei luni și apoi trimestrial: microalbuminuria (determinare în spot urinar: raport albumină/creatinină urinară) sau macroalbuminuria (determinare cantitativă), eRFG (determinarea creatininei serice) și potasiul seric.

Prescriptori

Medici nefrologi și diabetologi.

DCI: ROSUVASTATINUM + EZETIMIBUM

I. Definiție – Dislipidemie

- II. Criterii de includere:** tratamentul hipercolesterolemiei (exceptând hipercolesterolemia heterozigotă familială) la adulții
- care nu sunt controlați în mod adecvat cu rosuvastatină în monoterapie; sau
 - ca terapie de substituție la pacienții controlați în mod adecvat cu substanțele individuale administrate concomitent, la aceleași concentrații ca și în combinația în doză fixă, dar administrate separat.

III. Criterii de excludere:

Contraindicații:

- la pacienții cu hipersensibilitate la substanțele active (rosuvastatină, ezetimib) sau la oricare dintre excipienți
- la pacienții cu afecțiuni hepatice active, incluzând pe cei cu creșteri inexplicabile, persistente ale valorilor plasmatiche ale transaminazelor și în cazul oricărei creșteri a valorilor plasmatiche ale transaminazelor de peste 3 ori limita superioară a normalului (LSN)
- în timpul sarcinii și alăptării, precum și la femei aflate la vârstă fertilă, care nu utilizează măsuri adecvate de contracepție
- la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min)
- la pacienții cu miopatie
- la pacienții tratați concomitent cu ciclosporină.

IV. Tratament

- Pacientul trebuie să urmeze un regim alimentar hipolipemiant adecvat, iar acesta trebuie continuat pe durata tratamentului.
- Tratamentul cu combinația în doză fixă trebuie inițiat numai după stabilirea dozelor adecvate de rosuvastatină sau amândouă monocomponentele. Tratamentul trebuie stabilit individual în concordanță cu nivelul țintă de lipide,

cu scopul recomandat al tratamentului și cu răspunsul clinic al pacientului. În stabilirea dozei trebuie să se țină cont de riscul potențial al reacțiilor adverse . Dacă este necesară ajustarea dozei aceasta trebuie să se facă după 4 săptămâni de tratament. Doza zilnică recomandată este de 1 capsulă, cu sau fără alimente

- Trebuie administrat fie cu cel puțin 2 ore înainte, fie cu mai mult de 4 ore după utilizarea unui chelator de acizi biliari.
- Copii și adolescenți: Siguranța și eficacitatea la copii și adolescenți cu vârstă sub 18 ani nu au fost încă stabilite.
- Utilizarea la pacienții vârstnici: La pacienții cu vârstă peste 70 ani, se recomandă administrarea unei doze inițiale de 5 mg . Combinația în doză fixă nu este indicată ca tratament de primă intenție. Tratamentul cu combinația în doză fixă trebuie inițiat numai după stabilirea dozelor adecvate de rosuvastatină sau a celor două monocomponente.
- Administrarea la pacienții cu insuficiență renală : Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance creatinină < 60 ml/min), doza inițială recomandată este de rosuvastatină 5 mg. Combinația în doză fixă nu este indicată ca tratament de primă intenție. Tratamentul cu combinația în doză fixă trebuie inițiat numai după stabilirea dozelor adecvate de rosuvastatină sau a celor două monocomponente. La pacienții cu insuficiență renală severă este contraindicată administrarea rosuvastatinei, în orice doză.
- Administrarea la pacienții cu insuficiență hepatică : Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (scor Child-Pugh 5-6). Tratamentul nu este recomandat la pacienții cu disfuncție hepatică moderată (scor ChildPugh 7-9) sau severă (scor Child-Pugh >9) . Este contraindicat la pacienții cu afecțiuni hepatice active
- Rasă : La subiecții asiatici, au fost observate expuneri sistemice crescute. La pacienții de origine asiatică, este recomandată administrarea unei doze inițiale de rosuvastatină 5 mg. Combinația în doză fixă nu este indicată ca tratament de primă intenție. Tratamentul cu combinația în doză fixă trebuie inițiat numai

după stabilirea dozelor adecvate de rosuvastatină sau a celor două monocomponente.

- Polimorfisme genetice: Este cunoscut faptul că polimorfismele genetice specifice pot conduce la o creștere a expunerii la rosuvastatină . Pentru pacienții cunoscuți ca având astfel de tipuri specifice de polimorfisme, se recomandă o doză minimă zilnică.
- Administrarea la pacienții cu factori predispozanți pentru miopatie: La pacienții cu factori predispozanți pentru miopatie, doza inițială recomandată este de rosuvastatină 5 mg. Combinația în doză fixă nu este indicată ca tratament de primă intenție. Tratamentul cu combinația în doză fixă trebuie inițiat numai după stabilirea dozelor adecvate de rosuvastatină sau a celor două monocomponente.
- Tratament concomitent: Rosuvastatina este un substrat al mai multor proteine transportoare (de exemplu, OATP1B1 și BCRP). Riscul de miopatie (inclusiv rabdomioliză) este crescut în cazul în care este administrat concomitent cu anumite medicamente care pot crește concentrația plasmatică a rosuvastatinei din cauza interacțiunilor cu aceste proteine transportoare (de exemplu, ciclosporina și anumiți inhibitori de protează ce includ combinații de ritonavir cu atazanavir, lopinavir, și/sau tipranavir).

V. Monitorizarea tratamentului

Pacienții trebuie monitorizați în scopul evaluării răspunsului și a eventualelor efecte adverse care pot apărea.

VI. Prescriptori

Medicii din specialitatea cardiologie, medicina internă, diabet zaharat, medicina de familie.”

PROTOCOL DE PRESCRIERE A MEDICAMENTELOR HIPOLIPEMIANTE

Justificare:

Există o relație directă între reducerea nivelului colesterolului plasmatic și a riscului cardiovascular

- O reducere cu 10% a Cst T se însoțește de o reducere cu 25% a incidenței bolii coronariene după 5 ani
- O reducere cu 40 mg a Cst LDL determină o reducere de 20% a evenimentelor cardiovasculare
- Scăderea LDL Cst se corelează cu un risc scăzut de AVC ischemice

Managementul dislipidemiilor

Principiul de bază în managementul dislipidemiilor - nevoia de a lua decizii în funcție de **Riscul Cardiovascular Global - RCVG** (utilizând hărțile **SCORE**) și de a interveni asupra tuturor factorilor de risc cardiovascular: fumat, exercițiu fizic, dietă, controlul TA.

Țintele tratamentului

	Populația generală	Subiecți cu risc foarte înalt	
		Bolnavi cu boala cardiovasculară aterosclerotică manifestă DZ	
		Asimptomaticii + FR multipli pt. a dezvolta boala cardiovasculară cu RCV > 5% Cei cu 1 FR la nivel înalt HCst familială - Cst T > 320, LDL Cst > 240	
		Optim	Ideal
Cst T	< 190 mg/dl < (5 mmol/l)	< 175 mg/dl (4.5 mmol/l)	< 155 mg/dl (4 mmol/l)

LDL Cst	< 115 mg/dl (3 mmol/l)	< 100 mg/dl (2.5 mmol/l)	< 80 mg/dl (2 mmol/l)
---------	-----------------------------	----------------------------	-------------------------

Chiar dacă aceste ținte nu pot fi atinse, se are în vedere reducerea RCVG prin toate căile amintite. Valorile HDL respectiv ale TG trebuie folosite în alegerea strategiei terapeutice.

Mijloacele terapeutice medicamentoase

Statinele sunt medicamente sigure și ușor de mânuit. Cel mai sever efect advers este miopatia și extrem de rar, rabdomioliza, situații în care administrarea medicamentelor trebuie oprită.

Fibrații scad trigliceridele și cresc HDL colesterolul, și într-o mai mică măsură decât statinele, reduc Cst T și LDL Cst. Sunt utile în tratamentul dislipidemiei la pacienții cu HDL Cst scăzut, TG crescute.

Monoterapia cu fibrați nu poate fi susținută ca terapie de prima linie la pacienții cu diabet, dar pot fi administrați la cei cu HDL scăzut în mod persistent, sau la cei cu nivele foarte înalte de TG, pentru diminuarea riscului de pancreatită.

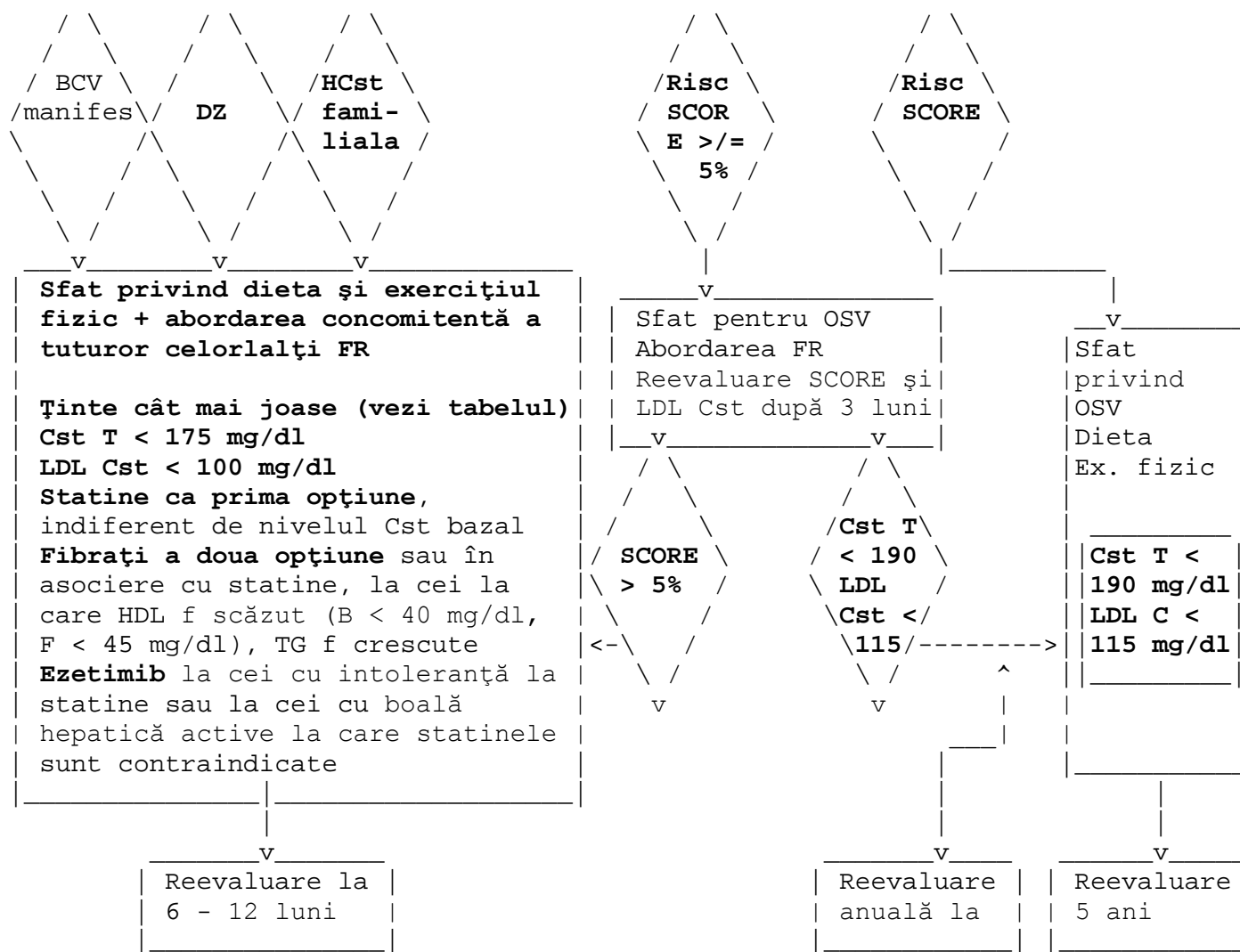
Ezetimibul, un inhibitor al absorbției colesterolului din intestinul subțire, are efect redus de scădere a HDL Cst, dar pot fi administrați la pacienții cu BCV sau RCV înalt și boala activă de ficat, când statinele și fibrații sunt contraindicați sau la pacienții cu intoleranță la statine. Principala indicație a ezetimibului rămâne administrarea în tratament combinat cu statine, la pacienții cu risc CV foarte înalt și la care tratamentul cu statine sau statine și fibrați, concomitent cu dieta și exercițiul fizic, nu asigură atingerea nivelelor țintă.

Chiar și la cei la care terapia medicamentoasă se inițiază de la început, intervențiile privind optimizarea stilului de viață (OSV) - dieta și exercițiul fizic, trebuie susținute, pe tot parcursul monitorizării pacientului.

Algoritm

Pacienții cu **boala cardiovasculară manifestă, DZ tip 1 sau 2 sau dislipidemie severă** (ex. cei cu Hipercolesterolemie familială) au deja risc înalt. Pentru toți ceilalți, estimarea RCVG se face utilizând hărțile de risc SCORE.

^ ^ ^ ^ ^



Sursa bibliografică

European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation 2007 - European Guidelines on cardiovascular disease prevention în clinical practice Fourth Joint Task Force

DCI: BOSENTANUM

Introducere:

Sclerodermia (SSc) este o afecțiune reumatică rară asociată cu morbiditate și mortalitate crescută. Ulcerațiile digitale sunt o complicație frecventă a bolii afectând 35 - 60% dintre pacienți. 32% dintre pacienții cu SSc au ulcerații recurente sau persistente, 30% au ulcerații severe (cu evoluție spre gangrenă sau necesită simpatectomie). Frecvent ulcerațiile se suprainfectează putând determina osteomielită, gangrenă, amputație sau chiar septicemie. Endotelina-1 este una dintre elementele cheie ale disfuncției endoteliale la pacienții cu sclerodermie, fiind una dintre cele mai potente substanțe vasoconstrictoare cunoscute și care poate favoriza, de asemenea, fibroza, proliferarea celulară, hipertrofia și remodelarea vasculară și este un factor proinflamator.

Bosentanul este un antagonist dual al receptorilor endotelinei cu afinitate atât pentru receptorii A (ETA), cât și pentru receptorii B (ETB) ai endotelinei.

Studiile la pacienții tratați cu bosentan (studiul RAPIDS-1 și studiul RAPIDS-2) au demonstrat reducerea numărului de ulcerații digitale **noi**, mai puține **ulcere digitale multiple**. Efectul Bosentanului de reducere a numărului de ulcere digitale noi a fost mai pronunțat la pacienții cu ulcere digitale multiple. Studiile clinice nu au dovedit efecte benefice ale Bosentan-ului în ceea ce privește vindecarea ulcerelor digitale **existente** (reducerea timpului până la vindecare).

I. Criterii de includere

1. Pacient adult (> 18 ani) cu diagnostic de sclerodermie sistemică (SSc) conform criteriilor ACR/EULAR 2013.

Criterii de diagnostic SSc:

Scleroza tegumentelor proximal de articulațiile metacarpo-falangiene sau îndeplinirea a 9 puncte din următoarele:

CRITERIU	SUBCRITERIU	SCOR
Afectare cutanată	Edem al degetelor	2
	Sclerodactilie	4
Leziuni digitale prezente	Ulcerații digitale	2
	Cicatrici stelate	3
Telangiectazii	Prezente	2
Anomalii ale capilarelor patului unghial	La examenul capilaroscopic prezența megacapilarelor sau scăderea certă a densității anselor capilare, eventual cu dezorganizarea arhitecturii rețelei capilare	2
Afectare pulmonară	Hipertensiune arterială pulmonară documentată cel puțin ecografic: PAPs > 45 mm Hg/pneumopatie interstițială difuză documentată prin tomografie pulmonară sau prin scăderea capacității vitale < 60% din valoarea prezisă	2
Fenomen Raynaud	prezent	3
Anticorpi specifici	Ac anti-centromer Ac anti-topoizomerază I (Scl-70) Ac anti-ARN-polimerază III	3
Scor Total		Scor >/= 9 = ScS

2. Prezența unui Ac antinuclear specific și capilaroscopia cu pattern specific sunt obligatorii pentru inițiere tratament.

3. Prezența **ulcerațiilor actuale sau cel puțin a un ulcer digital recurent, de dată recentă (în ultimele 3 luni)** de cauză ischemică în condițiile unei bune complianțe la terapia standard.

Ulcerațiile ischemice sunt definite ca arie de denudare cutanată de minim 1 mm, cu pierderea cel puțin a stratului epidermic.

Cicatricile datorate ulcerațiilor, istoricul de gangrene/amputație, ulcerațiile datorate extruziei de la nivelul calcificărilor subcutanate nu reprezintă indicații.

Se recomandă utilizarea următoarelor definiții:

Ulcer digital - arie dureroasă de dezepitelizare care poate fi denudată sau acoperită de crustă/material necrotic. Denudarea echivalează cu ulcerații active. Se exclud următoarele: paraonihia, ulcerații prin extruzionare material calcificat, ulcerațiile de la nivelul suprafețelor de acoperire ale articulațiilor metacarpofalangiene sau a coatelor.

4. Eșecul terapiei de primă linie recomandată în tratamentul și prevenția ulcerațiilor digitale reprezentată de blocantele de calciu (de elecție Nifedipina) la doze maxime indicate sau tolerate de pacient.

II. Contraindicații.

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Insuficiență hepatică moderată până la severă, adică clasa B sau C Child-Pugh
- Concentrații plasmatice inițiale ale aminotransferazelor hepatice (AST și/sau ALT) de 3 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normalului
- Utilizarea concomitentă a ciclosporinei
- Sarcină
- Administrarea la femei aflate la vârstă fertilă care nu utilizează metode contraceptive sigure

III. Schema terapeutică

Tratamentul cu Bosentan trebuie inițiat la o doză de 62,5 mg de două ori pe zi timp de 4 săptămâni, apoi crescut la o doză de întreținere de 125 mg de două ori pe zi. Aceleași recomandări se aplică la reînceperea tratamentului cu Bosentan după întreruperea acestuia.

Experiența provenind din studiile clinice controlate referitor la această indicație este limitată la 6 luni.

IV. Monitorizarea eficacității

Endpoint primar:

- reducerea numărului de ulcerații digitale **noi** (cu 50%) după 24 săptămâni de tratament
- tratamentul cu Bosentan nu scurtează timpul de vindecare al ulcerațiilor dar un criteriu al eficacității constă în menținerea unei ulcerații vindecate timp de 12 săptămâni

Endpoint-uri secundare sunt reprezentate de ameliorarea calității vieții:

- ameliorarea scalelor VAS pentru sindrom Raynaud și ulcerații cu > 50%
- ameliorarea scorului indicelui de dizabilitate HAQ-Di din cadrul sHAQ (scleroderma health assesment questionnaire) cu 50% (prin ameliorarea componentelor ce implică utilizarea mâinilor: îmbrăcare, îngrijire, apucare etc.)

V. Monitorizarea efectelor adverse

Valorile concentrațiilor plasmatice ale aminotransferazelor hepatice trebuie determinate înaintea începerii tratamentului și ulterior, la intervale lunare. În plus, aceste concentrații plasmatice ale aminotransferazelor hepatice trebuie determinate la 2 săptămâni după orice creștere a dozei.

Hemograma - se recomandă determinarea concentrațiilor de hemoglobină înaintea începerii tratamentului, lunar în primele 4 luni de tratament și apoi la intervale de 4 luni

SCALE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII

Evaluarea ulcerațiilor

Mână dreaptă		Dimensiuni	Durere	Denudare	Cicatrice/ Detritus necrotic	Calcificări	Data apariției
	Deget I						
	Deget II						

Mână stângă	Deget III						
	Deget IV						
	Deget V						
	Deget I						
	Deget II						
	Deget III						
	Deget IV						
	Deget V						

*) Vor fi evaluate cu predilecție ulcerările digitale active. Se exclud următoarele: paraonihia, ulcerării prin extruzionare material calcificat, ulcerările de la nivelul suprafețelor de acoperire ale articulațiilor metacarpofalangiene sau a coatelor.

Evaluarea calității vieții

HAQ_DI (health assesment questionnaire disability index)

Vă rugăm să bifați răspunsul care descrie cel mai bine capacitățile dumneavoastră obișnuite din ultima săptămână

	Fără nici o dificultate (0)	Cu dificultate (1)	Cu mare dificultate (2)	NU pot (3)
ÎMBRĂCARE ȘI ÎNGRIJIRE				
Ați putut să:				
- Vă îmbrăcați singură, inclusiv să vă încheiați la șireturi?				
- Vă spălați pe cap?				

RIDICARE Ați putut să: - Vă ridicați de pe un scaun obișnuit? - Vă așezați sau să vă ridicați din pat?				
MÂNCAT Ați putut să: - tăiați carne? - Ridicați ceașca sau paharul plin la gură? - Deschideți o cutie nouă de lapte?				
MERS Ați putut să: - Vă plimbați în aer liber pe teren plat? - Urcați cinci trepte?				

Vă rugăm să bifați ce mijloace ajutătoare sau dispozitive folosiți de obicei pentru oricare dintre activitățile de mai sus:

Baston

Dispozitive folosite pentru îmbrăcat
(cîrlig de nasturi, Cursor pentru fermoar,
încălțător cu mâner lung)

Cadru ajutător pentru mers

Ustensile special adaptate

Cârje

Scaun special adaptat

Scaun cu rotile

Altul (specificați)

Vă rugăm să bifați fiecare dintre categoriile de activități pentru care aveți nevoie de obicei de ajutor din partea altei persoane:

Îmbrăcare Mâncat

Ridicare Mers

Vă rugăm să bifați răspunsul care descrie cel mai bine capacitățile dumneavoastră din ultima săptămână

	Fără nici o dificultate (0)	Cu dificultate (1)	Cu mare dificultate (2)	NU pot (3)
IGIENA PERSONALĂ Ați putut să: - vă spălați și să vă ștergeți pe corp? - faceți o baie în cadă? - vă așezați și să ridicați capacul de pe WC?				
ÎNTINDERE Ați putut să: - vă întindeți și să coborâți un obiect de 2,5 kg (cum ar fi un pachet de zahăr) aflat deasupra capului? - vă aplecați să adunați haine de pe jos?				
APUCAREA UNOR OBIECTE Ați putut să: - deschideți portierele mașinii? - deschideți borcane deja desfăcute? - deschideți și să închideți				

robinetul?				
ACTIVITĂȚI Ați putut să:				
- Faceți drumuri scurte, ca de exemplu să mergeți la cumpărături, la poștă sau să cumpărați ziarul?				
- Vă urcați și să coborâți din mașină?				
- Faceți diverse treburi în gospodărie cum ar fi folosirea aspiratorului sau grădinaritul?				

Vă rugăm să bifați ce mijloace ajutătoare sau dispozitive folosiți de obicei pentru oricare dintre activitățile de mai sus:

Colac de WC încălțat

Cadă de baie cu bară de sprijin

Dispozitiv/scaun special montat în cadă

Dispozitive cu mâner lung pentru apucat

Desfăcător de borcane (pentru borcane deja desfăcute)

Dispozitive cu mâner lung pentru a vă spăla pe corp

Altul

Vă rugăm să bifați fiecare dintre categoriile de activități pentru care aveți nevoie de obicei de ajutor din partea altei persoane:

Igiena personală

Apucarea și desfacerea unor obiecte

Întindere

Cumpărături și treburi gospodărești

Scale analog vizuale

1. În ultima săptămână cât de mult interferă sindromul Raynaud cu activitățile dumneavoastră?
Nu interferă limitare severă

2. În ultima săptămână cât de mult interferează ulcerările cu activitățile dumneavoastră?
Nu interferează limitare severă

Data
pacient

Semnătură

Evaluare	Valoarea inițială	Data evaluării inițiale	Valoarea actuală
HAQ-DI			
VAS Raynaud			
VAS ulcerării			

Prescriptori
Medici din specialitatea reumatologie

Protocol terapeutic în hipertensiunea arterială pulmonară: SILDENAFILUM, BOSENTANUM, AMBRISANTANUM, MACITENTANUM, RIOCIGUAT

Hipertensiunea pulmonară la copil este o problemă importantă de sănătate publică în prezent, în România, iar subgrupul hipertensiunii pulmonare secundare bolilor cardiace congenitale este potențial curabil în majoritatea cazurilor. Datorită diagnosticării tardive a bolilor cardiace congenitale (care adesea se însoțesc în evoluție de hipertensiune pulmonară), incidența hipertensiunii pulmonare în populația pediatrică este extrem de mare, însă există încă, până la un anumit moment în decursul evoluției, posibilitatea operării malformației cardiace și, în consecință, de dispariție/ameliorare a hipertensiunii pulmonare. Având în vedere durata evoluției acestei hipertensiuni pulmonare, este necesară terapia ei medicamentoasă, înainte și o perioadă după operație, pentru a face posibile aceste corecții chirurgicale tardive.

Etiologia sa este multiplă:

- A. secundară (malformații cardiace congenitale sau dobândite, colagenoze etc.);
- B. idiopatică (hipertensiunea pulmonară idiopatică)

A. Din categoria pacienților cu malformații cardiace congenitale și care dezvoltă hipertensiune pulmonară secundară deosebim trei categorii aparte:

1. Malformațiile cardiace congenitale simple cu șunt stânga-dreapta care evoluează spre hipertensiune pulmonară (defect septal atrial, defect septal ventricular, canal arterial persistent etc.)

Deoarece nu există o rețea de cardiologie pediatrică, numeroși copii rămân nediagnosticați și nu sunt operați la timp, dezvoltând hipertensiune pulmonară.

Hipertensiunea pulmonară fixă, ireversibilă, face imposibilă corecția chirurgicală a acestor copii.

Pentru a aprecia posibilitatea efectuării corecției chirurgicale la un copil cu malformație cardiacă congenitală și hipertensiune pulmonară, acești copii trebuie testați invaziv, prin cateterism cardiac, pentru a aprecia rezistențele lor pulmonare (test care se realizează în laboratoarele de angiografie specializate din țară), utilizând vasodilatatoare de tipul oxidului nitric sau ilomedin. Ulterior, dacă testele arată că sunt încă operabili (rezistențe vasculare pulmonare RVP, valori moderat crescute), necesită tratament vasodilatator pulmonar, în vederea scăderii rezistențelor pulmonare, pentru a asigura postoperator o evoluție bună. În perioada postoperatorie, unii dintre ei necesită continuarea terapiei vasodilatatoare

pulmonare, în condițiile în care rezistențele pulmonare se mențin crescute pe o perioadă de timp. Medicamentele care există pe piața farmaceutică românească și au proprietăți vasodilatatoare pulmonare sunt: Sildenafilum și Bosentanum. Terapia pregătitoare preoperatorie se administrează pe o perioadă de 2 - 3 luni, în timp ce în postoperator se menține tratamentul maximum 6 luni - total 8 - 9 luni de terapie vasodilatatoare pre- și postoperatorie, pentru a putea beneficia de tratament chirurgical în bune condiții și a fi complet vindecați la finele acestui tratament.

2. Malformații cardiace congenitale la care s-a instalat deja hipertensiunea pulmonară fixă, ireversibilă.

Pacienții la care s-a instalat deja hipertensiunea pulmonară ireversibilă, cu rezistențe vasculare pulmonare prohibitive, nereactive la testul vasodilatator, pacienți cianotici, cu șunt dreapta-stânga, cunoscuți ca având sindromul Eisenmenger, sunt pacienți care au două opțiuni terapeutice: transplantul cord-plămân (intervenție care nu se practică în România încă, este extrem de costisitoare și leagă practic pacientul de spital asigurând o supraviețuire în medie de 10 ani, conform datelor din literatură) și terapia vasodilatatoare care ameliorează condițiile de viață și asigură o supraviețuire de aproximativ 20 - 30 de ani fără intervenții invazive.

3. O a treia categorie de pacienți o constituie copiii cu malformații cardiace congenitale complexe: transpoziția de mari vase, trunchiul arterial comun și cei cu fiziologie a malformațiilor cardiace tip ventricul unic, anastomoze cavo-pulmonare. Această categorie abia începe să devină o problemă, în condițiile în care în România asemenea operații de corecție a acestor leziuni se fac de cel mult 5 - 6 ani. În următorii ani ne vom confrunta cu problemele ridicate de acești pacienți, atât în patologia pediatrică, dar mai ales în cea a adultului (pentru că acești copii operați pentru malformații cardiace congenitale complexe vor deveni adolescenți sau adulți cu necesități particulare de îngrijire, dar mai ales de urmărire).

4. Pacienții cu hipertensiune pulmonară idiopatică sunt mult mai rari în perioada copilăriei decât la vârsta adultă. Evoluția și prognosticul lor este mult mai sever decât al pacienților cu sindrom Eisenmenger; necesită terapie continuă, iar speranța de viață este sub 2 ani.

SILDENAFILUM ȘI BOSENTANUM

A. PENTRU COPII:

CRITERII DE INCLUDERE ȘI MONITORIZAREA TRATAMENTULUI

- Grupa de vârstă 0 - 18 ani;
- malformații cardiace congenitale cu șunt stânga-dreapta care evoluează spre hipertensiune pulmonară cu rezistențe pulmonare vasculare crescute, reactive la testul vasodilatator;
- sindrom Eisenmenger;
- malformațiile cardiace congenitale complexe de tip ventricul unic și anastomozele cavo-pulmonare, cu creșterea presiunii în circulația pulmonară;
- hipertensiunea pulmonară idiopatică;
- necesitatea dispensarizării acestor pacienți.

- TRATAMENTUL CU SILDENAFILUM:

- Inițierea tratamentului: urmărirea funcției renale, a celei hepatice, testul de mers de 6 minute (la pacienții care se pretează la efectuarea acestui test având în vedere grupa de vârstă, afecțiunea cardiacă), examen fund de ochi pentru depistarea retinitei pigmentare (administrat cu precauție).
- Pacienții sunt reevaluați lunar din punct de vedere clinic, biologic, ecocardiografic și terapeutic în vederea creșterii progresive a dozei de Sildenafilum și pentru depistarea eventualelor efecte adverse.
- După 2 - 3 luni de tratament se repetă explorarea hemodinamică invazivă în vederea determinării rezistențelor vasculare pulmonare și stabilirii indicației de corecție chirurgicală.
- La pacienții cu indicație de corecție chirurgicală se va continua în perioada postoperatorie tratamentul cu Sildenafilum timp de 6 luni, după care pacientul se reexploarează hemodinamic. În cazul în care rezistențele vasculare pulmonare sunt normale, se va sista tratamentul. Persistența RVP crescute impune continuarea tratamentului vasodilatator pulmonar pe toată durata vieții.

- TRATAMENT CU BOSENTANUM:

- Inițierea tratamentului cu Bosentanum: doza terapeutică în funcție de greutatea corporală, se va administra în două prize;
- Evaluarea periodică clinică, biologică, ecocardiografică: se urmăresc probele hepatice (hepatotoxicitatea - efectul advers cel mai frecvent raportat), hemoglobina, hematocrit.

DURATA TRATAMENTULUI ȘI DOZELE TERAPEUTICE:

- Tratamentul cu Sildenafilum:

- Durata tratamentului preoperator în vederea pregătirii patului vascular pulmonar: 2 - 3 luni, urmat de explorare hemodinamică invazivă. Doza inițială este de 0,25 mg/kg/doză în 4 prize, cu creșterea progresivă a dozei la 0,5 mg/kg/doză și ulterior la 1 mg/kg/doză în 4 prize.

- La pacienții cu indicație de corecție chirurgicală se va continua tratamentul cu Sildenafilum în medie 6 luni postoperator, cu repetarea explorării hemodinamice invazive, doza de administrare fiind de 1 mg/kg/doză în 4 prize. Dacă la 6 luni postoperator RVP determinate invaziv sunt normale se va sista tratamentul. Dacă leziunile vasculare pulmonare progresează în pofida tratamentului chirurgical și vasodilatator pulmonar (după cele 6 luni de tratament postoperator), pacientul necesită tratament vasodilatator pulmonar (Bosentanum) pe toată durata vieții.

- Tratamentul cu Bosentanum:

- La pacienții cu malformații cardiace congenitale și hipertensiune pulmonară secundară, durata tratamentului este în funcție de reactivitatea patului vascular pulmonar, în medie între 9 - 12 luni.

- La pacienții cu malformații cardiace congenitale și hipertensiune pulmonară secundară, la care, după tratamentul vasodilatator pulmonar în vederea pregătirii patului vascular pulmonar, rezistențele vasculare pulmonare sunt crescute, contraindicând corecția chirurgicală - tratament pe toată durata vieții.

- La pacienții la care postoperator rezistențele vasculare pulmonare se mențin crescute, se va continua tratamentul pe toată durata vieții - terapie vasodilatatoare pulmonară unică sau asociată.

- La pacienții cu sindrom Eisenmenger și hipertensiune pulmonară idiopatică tratamentul se va administra pe toată durata vieții.

- Având în vedere grupa de vârstă pediatrică, administrarea Bosentanului se face raportat la greutatea corporală. La pacienții cu greutate sub 20 kg doza este de 31,25 mg în 2 prize; între 20 - 40 kg doza este de 62,5 mg în 2 prize; la copiii cu greutate peste 40 kg doza este de 125 mg în 2 prize.

- La pacienții cu rezistențe vasculare pulmonare prohibitive se va continua tratamentul vasodilatator pulmonar pe toată durata vieții.

CONTRAINDICAȚII ALE TRATAMENTULUI VASODILATATOR PULMONAR:

- hipersensibilitate la unul dintre componentele produsului;
- sarcină;
- administrarea concomitentă cu ciclosporină (Bosentanum);
- insuficiență hepatică (Bosentanum);
- boala pulmonară veno-ocluzivă

ADMINISTRARE CU PRECAUȚIE A TRATAMENTULUI VASODILATATOR PULMONAR:

- hipertensiune arterială sistemică;
- retinită pigmentară (Sildenafilum);
- ischemie miocardică, aritmii;
- malformații ale penisului sau patologii care predispun la priapism (leucemie, mielom multiplu, siclemie) (Sildenafilum);
- administrare concomitentă de nitrați, vasodilatatoare sistemice

MEDICI PRESCRIPTORI:

Prescrierea medicației, precum și dispensarizarea se efectuează de către medicii din unitățile sanitare care derulează

Programul național de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară.

B. PENTRU ADULȚI:

CRITERII DE INCLUDERE

Vor fi eligibile pentru program următoarele categorii de bolnavi cu HTAP:

1. idiopatică/familială;
 2. asociată cu colagenoze;
 3. asociată cu defecte cardiace cu șunt stânga-dreapta de tipul defect septal ventricular (DSV), defect septal atrial (DSA), canal arterial persistent (PCA).
- Condiții suplimentare obligatorii față de bolnavii din lista de mai sus:
 1. vârsta între 18 și 70 de ani;
 2. pacienți cu HTAP aflați în clasa funcțională II - IV NYHA;
 3. pacienții la care cateterismul cardiac drept evidențiază o PAPm > 35 mmHg și PAPs > 45 mmHg, presiune capilară pulmonară < 15 mmHg;
 4. pacienții a căror distanță la testul de mers de 6 minute efectuat inițial este > 100 metri și < 450 metri;
 5. pacienții trebuie să fie incluși în Registrul național de hipertensiune arterială pulmonară.

CRITERII DE EXCLUDERE:

- pacienții cu HTAP secundară unor entități nespecificate în criteriile de includere și în indicațiile ghidului de tratament;
- pacienții cu boli cardiace congenitale altele decât cele precizate la criteriile de includere;
- pacienții cu boli ale cordului stâng (cardiopatii stângi, valvulopatii stângi) care se însoțesc de hipertensiune venoasă pulmonară;

- pacienți care prezintă patologii asociate severe, cu speranța de supraviețuire mică (neoplasme, insuficiență renală cronică severă, insuficiență hepatică severă);
- pacienții care prezintă contraindicații legate de medicamentele vasodilatatoare utilizate;
- pacienții cu alergii sau intoleranță cunoscută la medicamentele vasodilatatoare utilizate.

DURATA TRATAMENTULUI

Tratamentul se administrează pe termen nelimitat, pe toată durata vieții pacientului sau până la îndeplinirea condițiilor de întrerupere a tratamentului.

MODALITATEA DE ADMINISTRARE A TRATAMENTULUI CU SILDENAFILUM

Pacient, 20 mg x 3/zi

CRITERII DE MODIFICARE A TRATAMENTULUI CU SILDENAFILUM:

a) Inițierea tratamentului cu Sildenafilum

Tratamentul cu Sildenafilum se inițiază în doze terapeutice (pacient adult, 20 mg x 3/zi), fără creștere progresivă a dozelor. Tratamentul cu Sildenafilum nu necesită monitorizare biologică.

b) Creșterea dozelor de Sildenafilum cu 33% (pacient adult, 20 mg x 4/zi) în cazul absenței ameliorării sau agravării clinice

c) Terapie asociată cu Bosentanum, în cazul absenței ameliorării sau a agravării clinice, sub monoterapie cu Sildenafilum

d) Oprirea tratamentului cu Sildenafilum:

(i) decesul pacientului;

(ii) decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Sildenafilum, contrar indicației medicale;

(iii) decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Sildenafilum în cazul intoleranței la tratament

MODALITATEA DE ADMINISTRARE A TRATAMENTULUI CU BOSENTANUM

pacient adult, 125 mg x 2/zi

CRITERII DE MODIFICARE A TRATAMENTULUI CU BOSENTANUM

Inițierea tratamentului cu Bosentanum

Tratamentul cu Bosentanum se inițiază în doze de 50% (la adult 62,5 mg de 2 ori pe zi la interval de 12 ore) față de doza recomandată pentru tratamentul de lungă durată, pentru o perioadă de o lună, cu monitorizarea valorilor transaminazelor

hepatice (ASAT, ALAT). În cazul toleranței hepatice bune se crește doza de Bosentanum la doza recomandată pentru tratamentul de lungă durată (adult 125 mg de 2 ori pe zi, la interval de 12 ore). Determinarea transaminazelor hepatice se va face la fiecare 2 săptămâni pentru primele 6 săptămâni și ulterior o dată pe lună pe toată durata tratamentului cu Bosentanum.

Bosentanum și funcția hepatică

(i) Reducerea dozelor administrate de Bosentanum cu 50% - în cazul creșterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) între 3 și 5 ori față de valoarea maximă normală a testului; se monitorizează apoi ALAT și ASAT la două săptămâni. Dacă valorile revin la normal, se poate reveni la doza inițială de administrare a Bosentanum.

(ii) Întreruperea temporară a administrării Bosentanum - în cazul creșterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) între 5 și 8 ori față de maxima normală a testului; se monitorizează apoi ALAT și ASAT la două săptămâni. Dacă valorile revin la normal, se poate reintroduce progresiv tratamentul cu Bosentanum.

(iii) Întreruperea definitivă a administrării Bosentanum - în cazul creșterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) la peste 8 ori față de maximă normală a testului.

Terapie asociată cu Sildenafilum, în cazul absenței ameliorării sau a agravării clinice, sub monoterapie cu Bosentanum.

Oprirea tratamentului cu Bosentanum:

(i) decesul pacientului;

(ii) decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Bosentanum, contrar indicației medicale;

(iii) decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Bosentanum în cazul intoleranței la tratament;

(iv) nu este recomandată oprirea bruscă a tratamentului cu Bosentanum datorită unui posibil efect de rebound. Se recomandă reducerea treptată a dozelor într-un interval de 3 - 7 zile.

MODALITATEA DE ADMINISTRARE A TRATAMENTULUI CU SILDENAFILUM ȘI BOSENTANUM ÎN ASOCIERE

Pacient adult: Sildenafilum 20 mg x 3/zi și Bosentanum 125 mg x 2/zi

CRITERII DE MODIFICARE A TRATAMENTULUI CU SILDENAFILUM ȘI BOSENTANUM

Inițierea tratamentului cu Bosentanum

Tratamentul cu Bosentanum se inițiază în doze de 50% (la adult 62,5 mg de două ori pe zi la interval de 12 ore) față de doza recomandată pentru tratamentul de lungă

durată, pentru o perioadă de o lună, cu monitorizarea valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT). În cazul toleranței hepatice bune se crește doza de Bosentanum la doza recomandată pentru tratamentul de lungă durată (adult 125 mg de două ori pe zi, la interval de 12 ore). Determinarea transaminazelor hepatice se va face la fiecare două săptămâni pentru primele 6 săptămâni și ulterior o dată pe lună pe toată durata tratamentului cu Bosentanum.

Bosentanum și funcția hepatică

(i) Reducerea dozelor administrate de Bosentanum cu 50% - în cazul creșterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) între 3 și 5 ori față de valoarea maximă normală a testului; se monitorizează apoi ALAT și ASAT la două săptămâni. Dacă valorile revin la normal, se poate reveni la doza inițială de administrare a Bosentanum.

(ii) Întreruperea temporară a administrării Bosentanum - în cazul creșterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) între 5 și 8 ori față de maxima normală a testului; se monitorizează apoi ALAT și ASAT la două săptămâni. Dacă valorile revin la normal, se poate reintroduce progresiv tratamentul cu Bosentanum.

(iii) Întreruperea definitivă a administrării Bosentanum - în cazul creșterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) la peste 8 ori față de maxima normală a testului.

Oprirea tratamentului Bosentanum

(i) decesul pacientului;

(ii) decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Bosentanum, contrar indicației medicale;

(iii) decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Bosentanum în cazul intoleranței la tratament sau rezoluția criteriilor de indicație a tratamentului;

(iv) Nu este recomandată oprirea bruscă a tratamentului cu Bosentanum datorită unui posibil efect de rebound. Se recomandă reducerea treptată a dozelor într-un interval de 3 - 7 zile.

Inițierea tratamentului cu Sildenafilum

Tratamentul cu Sildenafilum se inițiază în doze terapeutice (pacient adult, 20 mg x 3/zi), fără creștere progresivă a dozelor. Tratamentul cu Sildenafilum nu necesită monitorizare biologică.

Creșterea dozelor de Sildenafilum cu 33% (pacient adult, 20 mg x 4/zi) în cazul absenței ameliorării sau agravării clinice

Terapie asociată cu Bosentanum, în cazul absenței ameliorării sau a agravării clinice, sub monoterapie cu Sildenafilum

Oprirea tratamentului cu Sildenafilum:

(i) decesul pacientului;

(ii) decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Sildenafilum, contrar indicației medicale;

(iii) decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Sildenafilum în cazul intoleranței la tratament.

MEDICI PRESCRIPTORI

Prescrierea medicației, precum și dispensarizarea se efectuează de către medicii din unitățile sanitare care derulează Programul național de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară.

AMBRISENTANUM

Indicații terapeutice:

1. tratamentul pacienților adulți cu hipertensiune arterială pulmonară (HTAP), clasele funcționale II și III - conform clasificării OMS, pentru a ameliora capacitatea de efort

2. HTAP idiopatică

3. HTAP asociată bolilor de țesut conjunctiv

Criterii de includere: pacienți cu HTAP idiopatică, HTAP clasa funcțională II și III (clasificarea OMS), HTAP asociată bolilor de țesut conjunctiv.

Criterii de excludere: hipersensibilitate la substanța activă, la soia sau oricare dintre excipienți, sarcină, femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive eficiente, femei care alăptează, insuficiență hepatică severă (cu sau fără ciroză), valorile inițiale ale transaminazelor hepatice [aspartat-aminotransferaza (AST) și/sau alaninaminotransferaza (ALT)] > 3 x LSN, fibroză pulmonară idiopatică (FPI), cu sau fără hipertensiune pulmonară secundară.

Doze:

HTAP idiopatică - 5 mg o dată pe zi.

HTAP, clasele funcționale II și III - conform clasificării OMS - 5 mg o dată pe zi. La pacienții cu simptome de clasă funcțională III a fost observată o eficacitate suplimentară în cazul administrării de ambrisentan 10 mg, observându-se totuși o creștere a edemelor periferice.

HTAP asociată bolilor de țesut conjunctiv - 5 mg o dată pe zi. Pentru o eficacitate optimă, pacienții cu HTAP asociată bolilor de țesut conjunctiv pot necesita ambrisentan 10 mg. Înainte să poată fi luată în considerare o creștere a dozei la 10 mg ambrisentan la acești pacienți,

Tratamentul trebuie evaluat la 3 - 4 luni după inițiere. Dacă pacientul atinge obiectivele terapeutice stabilite, tratamentul se continuă concomitent cu urmărirea atât a eficacității, cât și pentru surprinderea apariției exacerbărilor

Prescriptori: Prescrierea medicației, precum și dispensarizarea se efectuează de către medicii din unitățile sanitare care derulează Programul național de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară.

MACITENTANUM

Indicații terapeutice

În monoterapie sau în asociere pentru tratamentul pacienților adulți cu hipertensiune arterială pulmonară aflați în clasa funcțională II sau III OMS

Diagnostic

Pacienții diagnosticați cu hipertensiune arterială pulmonară conform criteriilor stabilite de Societatea Europeană de Cardiologie în 2015 ceea ce presupune efectuarea unor investigații paraclinice obligatorii, necesare indicației terapeutice, reprezentate de:

1. radiografie toracică standard;
2. EKG;
3. ecografie cardiacă transtoracică;
4. cateterism cardiac drept (recomandabil cu test vasodilatator - de preferat cu NO inhalator) cu măsurarea valorilor presionale (pulmonare - în special PAPm, capilară), debit și rezistențe vasculare pulmonare;
5. explorare funcțională respiratorie (recomandabil cu determinarea factorului de transfer prin membrana alveolo-capilară - DL_{CO});
6. tomografie computerizată torace cu substanță de contrast cu cupe fine pentru selecția pacienților cu HTP cronică postembolică și a posibilei indicații de trombendarterectomie;
7. test de mers 6 minute;
8. SaO₂ în repaus și la efort;
9. Acolo unde există posibilitatea, se recomandă efectuarea de testare cardiopulmonară de efort și testare BNP/NTproBNP.

Investigații necesare stabilirii etiologiei hipertensiunii pulmonare, cuprinzând probe imunologice, de evaluare a coagulabilității, serologii virale etc.

Criterii de includere:

1. HTAP idiopatică/familială
2. HTAP asociată cu colagenoze (sclerodermie, lupus eritematos diseminat, poliartrită reumatoidă, boală mixtă de țesut conjunctiv, sindrom Sjogren)

3. HTAP asociată cu defecte cardiace cu șunt stânga-dreapta de tipul defect septal ventricular, defect septal atrial, canal arterial persistent, cât și formă severă de evoluție a acestora către sindrom Eisenmenger.

Criterii de excludere:

1. Pacienții cu boli ale cordului stâng (cardiopatii stângi, valvulopatii stângi) care se însoțesc de hipertensiune venoasă pulmonară (Grup II Nice 2013)
2. Pacienții cu boli pulmonare cronice severe, însoțite de insuficiență respiratorie cronică (Grup III Nice 2013)
3. Contraindicații la Macitentanum
4. Alergie sau intoleranță la Macitentanum

Tratament:

Doze: Tratamentul cu Macitentanum se inițiază în doze de 10 mg p.o. o dată pe zi.

Durata: Tratamentul se administrează pe termen nelimitat, pe toată durata vieții pacientului sau până la îndeplinirea condițiilor de oprire a tratamentului.

Monitorizarea tratamentului:

Este de dorit dozarea lunară a transaminazelor (TGO, TGP). În cazul absenței ameliorării sau a agravării clinice sub monoterapie cu Macitentanum, se poate face asociere cu Sildenafilum.

Oprirea tratamentului cu Macitentanum

a) decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Macitentanum, contrar indicației medicale;

b) decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Macitentanum în cazul intoleranței la tratament sau complianței foarte scăzute

Nu este recomandată oprirea bruscă a tratamentului cu Macitentanum datorită unui posibil efect de rebound.

Contraindicații

- hipersensibilitate la Macitentanum;
- sarcină - datorită efectelor teratogene, astfel la femeile aflate la vârsta fertilă se recomandă folosirea unei metode de contracepție cu index Pearl < 1;
- alăptare;
- pacienți cu insuficiență hepatică severă (cu sau fără ciroză);
- valori inițiale ale aminotransferazelor hepatice AST și/sau ALT > 3 x limita superioară a valorilor normale

Prescriptori

Prescrierea medicației, precum și dispensarizarea se efectuează de către medicii din unitățile sanitare care derulează Programul național de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară.

RIOCIGUAT

Indicații terapeutice

În monoterapie sau în combinație cu antagoniști ai receptorilor pentru endotelină pentru tratamentul pacienților adulți cu hipertensiune arterială pulmonară aflați în clasa funcțională II sau III OMS și la pacienții adulți cu hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică

Diagnostic

Pacienții diagnosticați cu hipertensiune arterială pulmonară conform criteriilor stabilite de Societatea Europeană de Cardiologie în 2015, ceea ce presupune efectuarea unor investigații paraclinice obligatorii, necesare indicației terapeutice, reprezentate de:

1. radiografie toracică standard;
2. EKG;
3. ecografie cardiacă transtoracică;
4. cateterism cardiac drept (recomandabil cu test vasodilatator - de preferat cu NO inhalator), cu măsurarea valorilor presionale (pulmonare - în special PAPm, capilară), debit și rezistențe vasculare pulmonare;
5. explorare funcțională respiratorie (recomandabil cu determinarea factorului de transfer prin membrana alveolo-capilară - DL_{CO});
6. tomografie computerizată torace cu substanță de contrast cu cupe fine pentru selecția pacienților cu HTP Cronică Postembolică și a posibilei indicații de trombendarterectomie;
7. test de mers 6 minute;
8. SaO₂ în repaus și la efort;
9. Acolo unde există posibilitatea, se recomandă efectuarea de testare cardiopulmonară de efort și testare BNP/NTproBNP;
10. Investigații necesare stabilirii etiologiei hipertensiunii pulmonare, cuprinzând probe imunologice, de evaluare a coagulabilității, serologii virale etc.

Criterii de includere:

1. HTAP idiopatică/familială
2. HTAP asociată cu colagenoze (sclerodermie, lupus eritematos diseminat, poliartrită reumatoidă, boală mixtă de țesut conjunctiv, sindrom Sjogren)

3. Hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică inoperabilă
4. Hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică persistentă sau recurentă după tratament chirurgical

Criterii de excludere:

1. Pacienții cu boli ale cordului stâng (cardiopatii stângi, valvulopatii stângi) care se însoțesc de hipertensiune venoasă pulmonară (Grup II Nice 2013)
2. Pacienții cu boli pulmonare cronice severe, însoțite de insuficiență respiratorie cronică (Grup III Nice 2013)
3. Contraindicații la Riociguat
4. Alergie sau intoleranță la Riociguat
5. Pacienți cu tensiunea arterială sistolică < 96 mmHg la începerea tratamentului

Tratament:

Doze și monitorizarea tratamentului

1. Inițierea tratamentului cu Riociguat

a) Tratamentul cu Riociguat se inițiază în doze de 1 mg x 3 pe zi, ulterior cu creștere progresivă lentă, cu 0,5 mg x 3/zi la fiecare două săptămâni, cu monitorizarea atentă a tensiunii arteriale sistemice, TAS ≥ 95 mmHg și absența semnelor sau simptomele compatibile cu hipotensiunea arterială.

b) Doza terapeutică țintă este 2,5 mg x 3/zi (doza maximă), efecte benefice fiind observate de la 1,5 mg x 3/zi.

c) În orice moment al fazei de inițiere dacă se constată TAS < 95 mmHg ori semne sau simptome de hipotensiune arterială sistemică, doza trebuie scăzută cu 0,5 mg x 3/zi.

2. Doza de întreținere cu Riociguat

a) Doza de întreținere reprezintă doza maximă tolerată de pacient, nu mai mare de 2,5 mg x 3/zi.

b) Pe toată durata tratamentului cu Riociguat, dacă se constată TAS < 95 mmHg ori semne sau simptome de hipotensiune arterială sistemică, doza trebuie scăzută cu 0,5 mg x 3/zi.

c) Dacă tratamentul cu Riociguat este întrerupt pe o durată de timp mai mare de 3 zile, reluarea se va face progresiv, conform schemei de inițiere, până la doza maxim tolerată.

Oprirea tratamentului cu Riociguat

a) decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Riociguat, contrar indicației medicale;

b) decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Riociguat în cazul intoleranței la tratament sau complianței foarte scăzute

Nu este recomandată oprirea bruscă a tratamentului cu Riociguat datorită unui posibil efect de rebound.

Contraindicații

- ciroza hepatică Child Pugh C;
- insuficiență renală cu clearance la creatinină < 30 ml/h;
- tratament cu inhibitori de fosfodiesterază 5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil);
- boala veno-ocluzivă;
- hemoptizii masive în antecedente;
- sarcină - datorită efectelor teratogene, astfel la femeile aflate la vârstă fertilă se recomandă folosirea unei metode de contracepție cu index Pearl < 1 .
- hipersensibilitate la Riociguat;
- administrarea concomitentă cu nitrați sau cu donori de oxid nitric (cum este nitratul de amil) în orice formă, inclusiv droguri recreaționale

Prescriptori

Prescrierea medicației, precum și dispensarizarea se efectuează de către medicii din unitățile sanitare care derulează Programul național de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară.

DCI: COMBINAȚII (METOPROLOLUM + IVABRADINUM)

- **Definiție afecțiune** – angina pectorală cronică stabilă
- **Criterii de includere:** terapie de substituție pentru tratamentul simptomatic al anginei pectorale cronice stabile la pacienți adulți cu ritm sinusoidal normal, a căror afecțiune este deja controlată cu metoprolol și ivabradină administrate separat, în doze similare

- **Criterii de excludere:**

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la alte beta-blocante (poate apărea sensibilitate încrucișată între beta-blocante)
- Bradicardie simptomatică
- Șoc cardiogen
- Sindromul sinusului bolnav (inclusiv bloc sino-atrial)
- Bloc AV de gradul 2 și 3
- Infarct miocardic acut sau pacienți cu suspiciune de infarct miocardic acut complicat cu bradicardie semnificativă, bloc cardiac de gradul 1, hipotensiune arterială sistolică (mai mică de 100 mmHg) și/sau insuficiență cardiacă severă
- Hipotensiune arterială severă (< 90/50 mmHg) sau simptomatică
- Insuficiență cardiacă instabilă sau acută
- Pacienți care urmează tratament inotrop intermitent cu agoniști de receptori beta
- Pacienți dependenți de pacemaker (frecvența cardiacă impusă exclusiv de pacemaker)
- Angină pectorală instabilă
- Boală vasculară periferică severă
- Feocromocitom netratat
- Insuficiență hepatică severă
- Acidoză metabolică
- Asocieri cu inhibitorii puternici ai citocromului P4503A4, cum sunt: antifungice de tip azolic (ketoconazol, itraconazol), antibiotice macrolide (claritromicină, eritromicină per os, josamicină, telitromicină), inhibitori de protează HIV (nelfinavir, ritonavir) și nefazodonă

- Asociere cu verapamil sau diltiazem, care sunt inhibitori moderați de CYP3A4 cu proprietăți de reducere a frecvenței cardiace
- Sarcină, alăptare și femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive adecvate

- **Tratament**

Doza recomandată este un comprimat de două ori pe zi, o dată dimineața și o dată seara. Combinația trebuie utilizată doar la pacienții a căror afecțiune este controlată cu doze stabile ale componentelor administrate concomitent, cu metoprolol administrat în doză optimă.

Se recomandă ca decizia de a modifica tratamentul să se bazeze pe datele disponibile provenind din măsurători în serie ale frecvenței cardiace, ECG și monitorizarea ambulatorie timp de 24 ore, iar modificarea să se realizeze utilizând componentele metoprolol și ivabradină administrate separat, asigurând pacientului o doză optimă de metoprolol și ivabradină. Dacă, în timpul tratamentului, frecvența cardiacă scade sub 50 bătăi/minut (bpm) în repaus sau pacientul prezintă simptome asociate bradicardiei, cum sunt: amețeli, fatigabilitate sau hipotensiune arterială, scăderea dozei trebuie realizată cu componentele metoprolol și ivabradină administrate separat, asigurând pacientului o doză optimă de metoprolol. După reducerea dozei, trebuie monitorizată frecvența cardiacă. Tratamentul trebuie întrerupt în cazul în care persistă scăderea frecvenței cardiace sub 50 bpm sau simptomele de bradicardie, cu toate că doza a fost redusă.

Pacienți cu insuficiență renală: La pacienții cu insuficiență renală și clearance-ul creatininei mai mare de 15 ml/min nu este necesară ajustarea dozei. Trebuie administrat cu precauție la pacienții cu clearance-ul creatininei mai mic de 15 ml/min.

Pacienți cu insuficiență hepatică: poate fi administrat la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară. Se recomandă precauție atunci când se administrează la pacienți cu insuficiență hepatică moderată. Este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă

Vârstnici: poate fi administrat cu precauție la pacienții vârstnici

Copii și adolescenți : Siguranța și eficacitatea la copii și adolescenți nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

- **Monitorizarea tratamentului**

Absența beneficiului în ceea ce privește rezultatele clinice la pacienții cu angină pectorală cronică stabilă; terapia este indicată numai pentru tratamentul simptomatic al anginei pectorale cronice stabile deoarece ivabradina nu are beneficii în ceea ce privește evenimentele cardiovasculare (de exemplu, infarct miocardic sau deces de cauză cardiovasculară).

Măsurarea frecvenței cardiace: Dat fiind faptul că frecvența cardiacă poate fluctua considerabil în timp, atunci când se determină frecvența cardiacă în repaus, înaintea inițierii tratamentului cu ivabradină și pentru pacienții tratați cu ivabradină la care este necesară modificarea dozei, trebuie luate în considerare măsurarea în serie a frecvenței cardiace, ECG sau monitorizarea ambulatorie timp de 24 ore. Aceasta se aplică și pacienților cu frecvență cardiacă mică, în special atunci când frecvența cardiacă scade sub 50 bpm, sau după reducerea dozei .

Aritmii cardiace: Ivabradina nu este eficientă în tratamentul sau prevenția aritmiilor cardiace și, foarte probabil, își pierde eficacitatea atunci când se produce un episod de tahiaritmie (de exemplu: tahicardie ventriculară sau supraventriculară). Prin urmare, ivabradina nu se recomandă la pacienții cu fibrilație atrială sau alte aritmii cardiace care interferează cu funcția nodului sinusal. La pacienții tratați cu ivabradină, riscul de apariție a fibrilației atriale este crescut . Fibrilația atrială a fost mai frecventă la pacienții care utilizează concomitent amiodaronă sau antiaritmice potente de clasa I. Se recomandă monitorizarea clinică regulată a pacienților tratați cu ivabradină, pentru apariția fibrilației atriale (susținută sau paroxistică), inclusiv monitorizarea ECG, dacă este indicată clinic (de exemplu: în cazul agravării anginei pectorale, palpitațiilor, pulsului neregulat). Pacienții trebuie informați asupra semnelor și simptomelor de fibrilație atrială și trebuie sfătuiți să se adreseze medicului dacă acestea apar. Dacă fibrilația atrială apare în timpul tratamentului, raportul dintre beneficiile și riscurile continuării tratamentului cu ivabradină trebuie atent reevaluat. Pacienții cu insuficiență cardiacă cu defecte de conducere intraventriculară (bloc de ramură stângă, bloc de ramură dreaptă) și desincronizare ventriculară trebuie atent monitorizați.

Tratamentul cu ivabradină nu trebuie inițiat la pacienții cu o frecvență cardiacă de repaus mai mică de 70 bpm. Dacă, în timpul tratamentului, frecvența cardiacă de repaus scade și se menține la valori sub 50 bpm sau dacă pacientul prezintă simptome de bradicardie, cum sunt: amețeli, fatigabilitate sau hipotensiune arterială, doza trebuie redusă treptat sau, în cazul în care scăderea frecvenței cardiace sub 50 bpm sau simptomele de bradicardie persistă, tratamentul trebuie oprit .

Asocierea cu blocante ale canalelor de calciu: Asocierea cu blocante ale canalelor de calciu care reduc frecvența cardiacă, de exemplu: verapamil sau diltiazem, este contraindicată . Nu există date de siguranță privind asocierea ivabradinei cu nitrați și blocante ale canalelor de calciu dihidropiridinice, cum este amlodipina. Eficacitatea suplimentară a ivabradinei în asociere cu blocante ale canalelor de calciu dihidropiridinice nu a fost încă stabilită .

Insuficiența cardiacă trebuie să fie stabilă înainte de a lua în considerare tratamentul cu ivabradină; trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență cardiacă clasa IV NYHA, din cauza datelor limitate pentru această grupă de pacienți.

Nu este recomandată administrarea imediat după un accident vascular cerebral, deoarece nu există date disponibile pentru astfel de situații.

Până în prezent, nu există dovezi ale unui efect toxic al ivabradinei asupra retinei, dar efectele pe termen lung ale unui tratament de peste un an cu ivabradină asupra funcției retiniene nu sunt cunoscute încă. Tratamentul trebuie oprit dacă apare o deteriorare bruscă a funcției vizuale. Precauții speciale trebuie luate în cazul pacienților cu retinită pigmentară.

Precauții generale legate de tratamentul cu betablocante

- **Prescriptori**

Inițierea se face de către medicii din specialitatea cardiologie, medicină internă. Continuarea tratamentului se face de către medicul cardiolog, medicină internă sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie.”

DCI: DERMATOCORTICOIZI

1. Introducere

- dermatocorticoizii reprezintă cea mai utilizată clasă de medicamente în dermatologie fiind indicați în majoritatea dermatozelor inflamatorii acute, subacute sau cronice.
- dermatocorticoizii sunt glucocorticoizi formulați farmacologic pentru administrare topică. Au în comun structura cortizolului. Anumite modificări structurale aduse moleculei de cortizol determină apariția unui efect terapeutic antiinflamator.
- testul de vasoconstricție permite clasificarea dermatocorticoizilor în funcție de potență [1]
- dezvoltarea industriei farmaceutice a condus la apariția a numeroase preparate cortizonice de uz topic, diferite atât ca potență (patru clase de potență) cât și ca formă de prezentare (soluție, cremă, unguent). Accesibilitatea nelimitată de prescripția dermatologică și efectele imediate spectaculoase au determinat utilizarea abuzivă, nejudicioasă, mai ales a dermatocorticoizilor superpotenți. Pe termen lung consecințele acestei abordări terapeutice s-au dovedit defavorabile prin reacțiile adverse locale și/sau sistemice ale topicelor cortizonice (ex. atrofie, telangiectazii).
- diversitatea dermatocorticoizilor comercializați la ora actuală precum și riscurile majore pe care le implică folosirea lor neadecvată fac necesară stabilirea unor principii generale de utilizare a acestei clase de medicamente.
- prezentul ghid are la bază "Consensul național privind utilizarea dermatocorticoizilor" elaborat de liderii de opinie ai dermatologiei românești [2]

2. Clasificarea dermatocorticoizilor (după Societatea Română de Dermatologie)

- clasa I - dermatocorticoizi cu potență scăzută
 - hidrocortizon acetat
- clasa II - dermatocorticoizi cu potență medie
 - flumetazon pivalat
 - fluocortolon caproat
 - triamcinolon acetamid
- clasa III - dermatocorticoizi cu potență mare
 - fluocinolon acetamid

- halometazon monohidrat
- budesonid
- betametazon dipropionat
- hidro cortizon butirat
- fluticazon propionat
- metilprednisolon aceponat
- mometazon furoat
- clasa IV - dermatocorticoizi superpotenți
- clobetazol propionat

3. Dermatocorticoizi cu potență scăzută (clasa I)

- indicați în tratamentul afectărilor cutanate cu componentă inflamatorie discretă, pentru aplicații pe zone extrem de sensibile sau pe suprafețe corporale întinse.
- reacțiile adverse sunt minore dar și efectul lor terapeutic este modest.

4. Dermatocorticoizi cu potență medie (clasa II)

- sunt reprezentați în principal de substanțe cu moleculă fluorurată.
- diferența de potență semnificativă între topicele cortizonice de clasă III și II le face pe acestea din urmă inferioare din punct de vedere al eficacității terapeutice, în condițiile în care prezența atomilor de fluor determină frecvent reacții adverse locale ireversibile [3], [4].

5. Dermatocorticoizi cu potență mare (clasa III)

- reprezintă indicația de elecție în tratamentul majorității dermatozelor inflamatorii.
- pot fi utilizați în monoterapie, chiar de la debutul tratamentului sau în continuarea aplicațiilor de dermatocorticoizi superpotenți.
- este recomandată folosirea preparatelor de clasă III fără moleculă fluorurată (mometazon furoat, metilprednisolon aceponat, hidro cortizon butirat) care prezintă reacții adverse minime.
- raportul eficiență/reacții adverse este maxim în cazul dermatocorticoizilor de nouă generație (mometazon furoat, fluticazon propionat, metilprednisolon aceponat)

6. Dermatocorticoizi superpotenți (clasa IV)

- se administrează de către medicul de specialitate dermato-venerologie în tratamentul dermatozelor severe doar pe perioade foarte scurte de timp (maxim 10 zile, pe suprafețe corporale relativ reduse și în special pentru zonele recalcitrante la terapie).

- după amorsarea efectelor inflamatorii inițiale este recomandabilă folosirea dermatocorticoizilor nefluorurați de potență III sau I pentru evitarea apariției reacțiilor adverse.

- utilizarea îndelungată, pe suprafețe corporale întinse a dermatocorticoizilor superpotenți determină efecte secundare negative importante, atât sistemice (secundare absorbției transcutanate: supresia glandelor suprarenale, depresia imunitară, afectarea oculară, încetinirea creșterii și favorizarea infecțiilor secundare), cât și cutanate (atrofie, vergeturi, telangiectazii, acnee, foliculite). Acestea din urmă, adesea ireversibile, sunt din ce în ce mai des întâlnite, deoarece pacienții nu sunt corect informați sau achiziționează preparatele fără prescripție medicală.

- pacienții trebuie să fie corect informați despre riscurile aplicării abuzive ale acestor medicamente.

7. Selecția dermatocorticoidului

- alegerea vehiculului

- unguentul - eficacitate mare, se administrează pentru tratamentul leziunilor cronice (hiperkeratozice, lichenificate, fisurate). Greu acceptat cosmetic.

- crema - se administrează pentru tratamentul leziunilor subacute și acute. Este acceptată cosmetic. Are în compoziție conservanți posibil sensibilizanți.

- loțiunea, spray-ul, gelul - acceptabilitate cosmetică maximă, indicate pentru tratamentul leziunilor acute și al zonelor păroase. Conțin alcool sau propilen glicol care pot determina senzație de arsură la aplicare.

- tipul leziunii

- leziuni acute, tegumente subțiri - se preferă dermatocorticoizi nefluorurați clasa (III)

- leziuni cronice, tegumente groase - se preferă dermatocorticoizi clasa III eventual IV

- tegumentele sensibile (față, pliuri) necesită administrarea de dermatocorticoizi cu profil de siguranță ridicat (clasa III nefluorurați)

8. Administrarea dermatocorticoidului

- dermatocorticoidul se administrează topic singur și nu în combinație cu un alt preparat cortizonic (pe o rețetă nu se pot afla 2 preparate cortizonice de clasă III fără moleculă fluorurată)
- cantitatea de dermatocorticoid administrată este în conformitate cu sistemul "unității falangiene") - Anexă
- suprafața maximă pe care poate fi administrat dermatocorticoidul este de 30%.

ANEXA 1

Sistemul unității falangiene

O unitate falangiană echivalează cu aproximativ 2,5 cm sau 0,5 g de preparat topic (cremă sau unguent). Pentru tratamentul corect se recomandă următoarele cantități, suficiente pentru acoperirea diferitelor regiuni ale corpului.

regiunea	3 - 6 luni	1 - 2 ani	3 - 5 ani	6 - 10 ani	
adult					
fată și gât	1 FTU	1,5 FTU	1,5 FTU	2 FTU	2,5 FTU
torace anterior	1 FTU	2 FTU	3 FTU	3,5 FTU	7 FTU
torace posterior	1,5 FTU	3 FTU	3,5 FTU	5 FTU	7 FTU
(+ fese)					
membru superior	1 FTU	1,5 FTU	2 FTU	2,5 FTU	3 FTU
- mână					1 FTU
membru inferior	1,5 FTU	2 FTU	3 FTU	4,5 FTU	6 FTU
- picior					2 FTU

N.B.

Cantitatea maximă de dermatocorticoizi administrată corect - 30% din suprafața corporală - este de 2 tuburi de medicament săptămânal.

DCI: ACITRETINUM

I. Definiția afecțiunii: afecțiuni cutanate cu modificarea keratinizării (exemplu: psoriazis eritrodermic; psoriazis pustulos; psoriazis generalizat; tulburări severe de keratinizare: ihtioză congenitală, pitiriazis rubra pilar, boala Darier etc.; alte tulburări de keratinizare, rezistente la alte tratamente).

II. Stadializarea afecțiunii: nu se aplică; diagnosticul este stabilit de medicul dermato-venerolog.

III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametri clinico-paraclinici etc.):

- a. Diagnostic de afecțiune cu modificarea keratinizării autentificat de medic dermato-venerolog
- b. Pentru femei la vârstă fertilă: semnarea consimțământului informat (vezi [anexa](#))
- c. Nu vor fi incluse femeile însărcinate sau care alăptează

IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

- a. Pentru adulți doza de inițiere este de 30 - 75 mg/zi conform cu decizia medicului dermato-venerolog pentru 1 lună apoi doză de întreținere de 10 - 50 mg/zi pentru 2 luni
- b. Pentru copii doza de inițiere este maxim 35 mg/zi
- c. Curele se pot repeta la solicitarea medicului dermato-venerolog

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

- a. Monitorizarea clinică și paraclinică a tratamentului se realizează: la inițierea tratamentului, la o lună de la inițiere, la 3 luni de la inițiere și apoi trimestrial
- b. Monitorizarea clinică urmărește suprafața leziunilor, îndurarea leziunilor și descuamarea leziunilor; pentru copii se va monitoriza creșterea osoasă; se monitorizează și semnele și simptomele hipervitaminozei A
- c. Monitorizarea paraclinică urmărește: funcția hepatică (TGO, TGP), colesterolul plasmatic, trigliceridele plasmatic, pentru copii se va monitoriza creșterea osoasă (radiografii osoase)

VI. Criterii de excludere din tratament:

- Apariția de reacții adverse
- Pacient non-responder după 3 luni de la inițierea tratamentului
- Pacient non-compliant - neaprezentare la vizitele de monitorizare

VII. Reluare tratament (condiții) - nu este cazul; curele se pot repeta cu avizul medicului dermato-venerolog

VIII. Prescriptori: medicul de specialitate dermatologie/venerologie

DCI: CABERGOLINUM

I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU CABERGOLINUM

1. Categoriile de pacienți eligibili pentru tratamentul cu cabergolinum

A. Pacienți cu prolactinoame certificate prin următoarele două criterii: adenoame hipofizare documentate CT sau RMN, fără sindrom de compresiune optochiasmatică și valori ale prolactinei serice ≥ 100 ng/ml sau de $> 4 \times$ valoarea sup. a normalului pentru sex.

B. Pacienți cu prolactinoame **rezistente la tratamentul cu bromocriptină** - rezistența fiind definită ca lipsa normalizării valorilor prolactinei și/sau lipsa scăderii diametrului tumoral sub tratament cu bromocriptină în doze de maxim 20 mg/zi, administrate timp de 6 luni.

C. Pacienți cu prolactinoame care au dovedit intoleranță (datorită reacțiilor adverse) la terapia cu bromocriptină.

D. Pacienți cu prolactinoame operate, în condițiile persistenței unui rest tumoral funcțional.

E. Adenoamele cu secreție mixtă de GH și prolactină, dovedită prin imunohistochimie sau prin valori crescute ale prolactinei serice preoperator.

F. Pacienți cu acromegalie care nu răspund la dozele maxime de analogi de somatostatin, ca terapie adjuvantă la aceștia.

G. Pacienți cu sindrom de tijă hipofizară și hiperprolactinemie, determinate de procese expansive (tumoraie, infiltrative, vasculare) în regiunea hipotalamo-hipofizară sau postchirurgical sau posttraumatic.

2. Parametri de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu cabergolină (evaluări nu mai vechi de 6 luni):

A. Caracteristici clinice prolactinom (manifestări de hipogonadism, eventuale semne de compresie tumorală sau de insuficiență hipofizară), certificate obligatoriu de următoarele două criterii:

a. Valori ale prolactinei serice bazale ≥ 100 ng/ml sau valori ale prolactinei serice mai mari decât limita superioară a laboratorului dar mai mici de 100 ng/ml, cu excluderea altor cauze de hiperprolactinemie funcțională:

- excluderea unei sarcini în evoluție: anamneză, test de sarcină/dozarea hCG
- medicamentoasă - prin anamneză completă; întreruperea administrării medicației timp de 72 ore ar trebui să se asocieze cu normalizarea valorilor PRL
- insuficiența tiroidiană sau sindromul ovarelor polichistice (prin dozări hormonale specifice);

- insuficiența hepatică sau renală severă;
- excluderea prezenței macroprolactinei (dozare PRL după prealabila precipitare cu polietilenglicol);

b. Confirmarea masei tumorale hipofizare: diagnostic CT sau MRI, pentru localizare, raporturi cu structurile învecinate, dimensiuni: diametre.

B. Sinteza istoricului bolii cu precizarea complicațiilor (susținute prin documente anexate), a terapii urmate și a contraindicațiilor pentru alte terapii (susținute prin documente anexate).

3. Evaluări complementare (nu mai vechi de 6 luni) obligatoriu prezente în dosarul pacientului pentru inițierea tratamentului cu cabergolinum:

- Biochimie generală: glicemie, profil lipidic, transaminaze, uree, creatinină
- Dozări hormonale: gonadotropi + Estradiol (sex feminin) sau gonadotropi + Testosteron 8 - 9 a.m. (sex masculin).
- Ecografie utero-ovariană cu sondă endovaginală/transabdominală (în funcție de caz) la femeile de vârstă fertilă pentru aprecierea statusului reproductiv.
- În cazul macroprolactinoamelor și:
 - GH bazal sau IGF1, cortizol plasmatic bazal 8 - 9 a.m., fT4, TSH
 - Ex. oftalmologic: ex. FO, câmp vizual - În cazul sd. de compresiune optochiasmatică tratamentul de primă intenție este cel chirurgical, cu excepția modificărilor minime de câmp vizual.
 - Ecografie cardiacă pentru excluderea valvulopatiei.

II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROTOCOLUL TRATAMENTULUI CU CABERGOLINUM

Pacienții eligibili vor fi prioritizați în funcție de vârstă (având prioritate cei tineri) și de:

- a) dimensiunile adenomului și eventuala extensie extraselară, cu excepția sd. de compresiune optochiasmatică (apreciate prin CT sau RMN și examen oftalmologic).
- b) existența insuficienței hipofizare asociate;
- c) dorința de concepție în cazul pacientelor de vârstă reproductivă.

III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI CU PROLACTINOM ÎN TRATAMENT CU CABERGOLINUM

Tratamentul cu cabergolinum se va administra pacienților care îndeplinesc criteriile de includere în Programul terapeutic cu cabergolinum (a se vedea punctul I.1).

Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacității, reacțiilor adverse și vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

Acest preparat se administrează pe cale orală în două prize pe săptămână, la interval de 3 zile, cu creșterea progresivă a dozelor până la obținerea unui răspuns terapeutic adecvat sau până la apariția reacțiilor de intoleranță.

Doza inițială este de 2 mg/săptămână, administrate în două prize la interval de 3 zile, urmând să se crească progresiv în funcție de controlul simptomatologiei și al secreției tumorale până la o doză maximă de 4 mg/săptămână administrată în două prize.

Durata tratamentului va fi de minim 2 ani în cazul răspunsului terapeutic adecvat.

Tratamentul cabergolinum poate fi întrerupt după minim 2 ani în care valorile prolactinei au fost în mod repetat normale cu condiția ca examenul RMN să constate dispariția prolactinomului sau persistența unui adenom hipofizar cu dimensiuni reduse cu $> 50\%$ față de cele inițiale, dar constante la cel puțin 3 examene RMN/CT efectuate la intervale de 6 luni. După întreruperea tratamentului se va determina valoarea prolactinei la 3 luni, reapariția valorilor patologice reprezentând indicație de reluare a tratamentului. Dacă valorile PRL se mențin în limite normale, se repetă peste alte 3 luni când se repetă și imagistica hipotalamo-hipofizară, pentru confirmarea aspectului staționar. Ulterior monitorizarea se va face anual sau la 2 ani.

IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENȚILOR DIN PROGRAMUL TERAPEUTIC CU CABERGOLINUM

Reevaluările pentru monitorizarea pacienților din programul terapeutic cu cabergolină vor fi efectuate de un **medic specialist endocrinolog**, numit mai jos **medic evaluator**.

1. Perioadele de timp la care se face evaluarea (monitorizarea sub tratament):

A. În primul an de tratament la 3, 6 și 12 luni pentru stabilirea dozei eficace de terapie și monitorizarea reacțiilor adverse la tratament.

Evaluările vor cuprinde evaluarea simptomatologiei, dozarea valorilor prolactinei și în funcție de caz a celorlalți tropi hipofizari, ecografia utero-ovariană la femei și dozarea testosteronului la bărbați, pentru aprecierea funcției reproductive.

Evaluarea imagistică se va face în funcție de dimensiuni și de prezența complicațiilor neurooftalmice fie la interval de 6 luni, fie la interval de 1 an.

B. După stabilirea dozei de cabergolină care mențin în limite normale valorile prolactinei serice evaluările hormonale se pot face la intervale de 6 luni, iar cele imagistice la interval de 1 an (cu excepția adenoamelor cu extensie extraselară care pot fi evaluate prin CT sau RMN la intervale de 6 luni).

2. Criterii de eficacitate terapeutică:

A. Criterii de control terapeutic optim:

- Simptomatologie controlată
- Valori normale ale prolactinei
- Scăderea dimensiunilor adenoamelor (diametrul maxim) cu peste 50% din dimensiunile inițiale

B. Criterii de control terapeutic satisfăcător:

- Simptomatologie controlată
- Valori normale ale prolactinei
- Scăderea dimensiunilor adenoamelor (diametrul maxim) cu maxim 30% din dimensiunile inițiale

C. Criterii de control terapeutic minim:

- Simptomatologie controlată
- Scăderea valorilor prolactinei dar fără normalizarea lor (cu menținerea lor $< 2 \times$ normal)
- Dimensiuni constante sau în regresie ale adenomului hipofizar

3. Criterii de ineficiență terapeutică:

- Menținerea insuficienței gonadice (clinic și hormonal)
- Valori ale PRL $> 2 \times$ normal
- Dimensiuni constante sau evolutive ale adenomului hipofizar

V. CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) A TRATAMENTULUI CU CABERGOLINUM

- Pacienți cu prolactinoame care nu întrunesc criteriile de eficacitate terapeutică A, B sau C după o perioadă de tratament de 6 luni cu o doză maximă de 4 mg cabergolinum/săptămână;

- Adenoamele hipofizare cu secreție mixtă de GH și PRL care nu au răspuns prin normalizarea valorilor PRL după 6 luni de tratament cu cabergolină în doză maximă de 4 mg/săptămână;

- Sarcina apărută în timpul tratamentului, cu excepția pacienților cu macroprolactinoame la care tratamentul se va continua, putând fi opțional înlocuit cu Bromocriptina (conform Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: Endocrine Society Clinical Practice Guideline, 2011)

- Apariția reacțiilor adverse la tratament;
- Valvulopatiile moderate-severe constatate în timpul terapiei cu cabergolină;
- Complanța scăzută la tratament și monitorizare.

VI. PRESCRIPTORI

Inițierea se face de către medicii endocrinologi, cu respectarea prevederilor prezentului protocol; continuarea se poate face de către medicii de familie, pe baza scrisorii medicale, pe durata recomandată de medicii endocrinologi.

DCI: ESTRADIOLUM VALERAT + DIENOGEST/COMBINAȚII

Combinații

Menopauza, etapa fiziologică a procesului de sexualizare, a fost definită de Organizația Mondială a Sănătății ca fiind acel moment în timp în care apare oprirea definitivă a menstruelor ca urmare a pierderii activității foliculare ovariene; este practic un diagnostic retrospectiv, confirmat convențional după un an de amenoree, iar o valoare a FSH peste 40 mUI/ml este diagnostică. Vârsta medie de instalare se situează la 50 de ani, variabilă în funcție de factori multipli, deși simptomele ce reflectă declinul activității ovariene încep de obicei cu 5 ani anterior menopauzei.

Simptomatologia menopauzei constă în amenoree secundară definitivă, manifestări vaso-motorii, modificări involutive și de troficitate la nivelul pielii, mucoaselor, sânului și aparatului urinar, diminuarea masei osoase cu apariția osteoporozei, boli cardio-vasculare, modificări psihice și alte fenomene asociate.

Obiectivele terapiei constau în ameliorarea sau amendarea fenomenelor vegetative, magnitudinea răspunsului fiind direct proporțională cu doza agentului terapeutic utilizat, ameliorarea simptomelor determinate de fenomenele de atrofie și prevenția/tratarea osteoporozei și reducerea riscului de fractură.

Terapia cu preparate estrogenice constituie cel mai eficient tratament pentru simptomatologia de tip vaso-motor; se pot utiliza în acest scop toate formele de preparate estrogenice și pe orice cale de administrare.

În cazul simptomelor vulvo-vaginale sau urinare, terapia locală este cea mai potrivită; sunt disponibile creme sau ovule cu estrogeni care au un grad de absorbție sistemică însă aceasta este de aproximativ o pătrime din cel care corespunde administrării orale a unei doze similare.

De asemenea, administrarea estrogenilor scade în mod cert turnoverul osos și previne pierderea de masa osoasă, reducând riscul de osteoporoză și de fractură.

I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU AGENȚI TERAPEUTICI ESTROGENICI - REGIMURI TERAPEUTICE COMBinate

1. Categoriile de pacienți eligibili pentru tratamentul cu agenți terapeutici estrogenici - regimuri terapeutice combinate

A. Paciente cu menopauza timpurie (sub 40 de ani) indusă chirurgical, medicamentos sau radică;

B. Femeia în perioada de postmenopauză care survine unei menopauze normal instalate în primii 5 ani după instalare pentru:

- tratarea simptomelor vaso-motorii moderate/severe asociate menopauzei care nu răspund la alte tipuri de terapie;

- simptome moderate/severe de atrofie vulvo-vaginală; se utilizează preparate intravaginale dacă tratamentul este ținut pentru simptome vulvo-vaginale;
- prevenția osteoporozei de postmenopauză; dacă indicația este strict doar pentru osteoporoză se utilizează preparatele nonestrogenice.

2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu agenți terapeutici estrogenici - regimuri terapeutice combinate

(evaluări nu mai vechi de 6 luni):

- A. anamneză și examen clinic;
- B. examen ginecologic;
- C. investigații paraclinice:
 - examene biochimice incluzând obligatoriu glicemie, transaminaze, profil lipidic;
 - examen Babes-Papanicolau;
 - mamografie bilaterală;
 - evaluarea densității minerale osoase - examen DXA - în prezenta factorilor de risc pentru osteoporoză sau la cele cu fracturi de fragilitate.
 - evaluare endometrială prin ecografie transvaginală;
 - investigarea tulburărilor de coagulare.

3. Evaluări complementare (nu mai vechi de 6 luni) obligatoriu prezente în dosarul pacientului pentru inițierea tratamentului cu agenți terapeutici estrogenici - regimuri terapeutice combinate:

- determinarea nivelului de FSH; o valoare peste 40 mUI/ml este diagnostică pentru menopauză; o valoare de peste 10 - 12 mUI/ml în ziua 3 a ciclului menstrual la femei în perimenopauză indică o rezervă ovariană diminuată.
- consult cardiologie cu EKG.

II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROGRAMUL CNAS A TRATAMENTULUI CU AGENȚI TERAPEUTICI ESTROGENICI - REGIMURI TERAPEUTICE COMBinate

Pacienții eligibili vor fi prioritizați în funcție de vârstă (având prioritate cei cu menopauză precoce de diverse cauze) și de intensitatea simptomelor vaso-motorii, la pacientele fără răspuns la terapiile alternative nonestrogenice.

III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI CU AGENȚI TERAPEUTICI ESTROGENICI - REGIMURI TERAPEUTICE COMBinate

Tratamentul cu agenți terapeutici estrogenici - terapia combinată se va administra pacienților care îndeplinesc criteriile de includere în Programul terapeutic (a se vedea punctul 1.1). Medicația va fi prescrisă de medicul specialist endocrinolog. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacității, reacțiilor adverse și vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

Când se folosește terapia combinată, medicul poate opta pentru administrarea secvențială sau continuă a progestativului; cea mai obișnuită schemă terapeutică este cea secvențială de mimare a secreției și a raportului estro-progesteronic normal, care constă în administrarea a 0.625 mg de Estrogeni Conjugati sau Estradiol micronizat sau valerat 1 mg (sau doze echivalente din alți produși) cu Medroxiprogesteron acetat 5 mg 14 zile/lună. Se mai pot administra în același regim de 14 zile/lună - Progesteron micronizat 200 mg/zi sau Norethindronul 0.7 mg/zi.

Regimurile terapeutice continue constau în administrarea zilnică a unei combinații estro-progestative fără pauza caracteristică regimurilor secvențiale. Dozele de estrogeni sunt aceleași cu cele menționate anterior, în timp ce administrarea continuă a progestativelor permite și utilizarea unor doze mai mici (2.5 mg Medroxiprogesteron, 100 mg Progesteron micronizat, 0.35 mg Norethindrone, Ciproteron acetat 1 mg). Beneficiul major al acestui tip de administrare este absența sângerărilor lunare, datorită atrofiei endometriale indusă de efectul continuu al progesteronului.

IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENȚILOR DIN PROGRAMUL TERAPEUTIC CU AGENȚI TERAPEUTICI ESTROGENICI - REGIMURI TERAPEUTICE COMBINATE

Reevaluările pentru monitorizarea pacienților din programul terapeutic cu agenți terapeutici estrogenici vor fi efectuate de un medic specialist endocrinolog.

Perioadele de timp la care se face evaluarea (monitorizarea sub tratament):

- clinica - în cazul tulburărilor vaso-motorii - prima vizită la 3 luni, apoi bianual;
- examen ginecologic - bianual;
- examene de laborator - examene biochimice incluzând obligatoriu glicemie, transaminaze, profil lipidic
 - inițial la 3 luni, apoi bianual;
- DXA în cazul osteoporozei - la minim 2 ani de tratament;
- mamografie bilaterală - anual;
- evaluare endometrială prin ecografie transvaginală - bianual.

- examen Babes-PapaNicolau - anual.

2. Criterii de eficacitate terapeutică:

- ameliorarea tulburărilor de tip vaso-motor și de troficitate

3. Criterii de ineficiență terapeutică:

- menținerea simptomatologiei de tip vegetativ și atrofie
- scăderea densității minerale osoase sau apariția de fracturi de fragilitate

V. CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) A TRATAMENTULUI CU AGENȚI TERAPEUTICI ESTROGENICI - REGIMURI TERAPEUTICE COMBINATE

- Pacienți cu contraindicații la tratamentul cu agenți terapeutici estrogenici:
 - cancer de sân prezent, trecut, suspect;
 - alte boli maligne estrogen-sensibile cunoscute/suspecte;
 - sângerare genitală nediagnosticată;
 - hiperplazie endometrială netratată;
 - trombo-embolism venos - tromboza venoasă sau embolie pulmonară sau AHC de boli trombo-embolice;
 - boala trombo-embolică arterială recentă sau activă - angina, infarct miocardic;
 - HTA netratată;
 - Boala hepatică activă;
 - Dislipidemie severă;
 - Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau excipienți;
 - Porfirie cutanea tarda.
 - Litiaza biliară - poate fi agravată de terapie;
 - Migrena cu aură.
- Paciente la mai mult de 5 ani de la instalarea menopauzei.
- Durata terapiei peste 5 ani.
- Intervențiile chirurgicale, mai ales cele care presupun o imobilizare prelungită necesită întreruperea terapiei cu 4 săptămâni anterior intervenției.
- Apariția reacțiilor adverse la tratament;
- Complanța scăzută la tratament și monitorizare.

Prescriptori: Medici endocrinologi și ginecologi, cu respectarea protocolului, inițiază tratamentul, ce poate fi continuat și de medicul de familie în baza scrisorii medicale.

DCI: FOLLITROPINUM ALFA

I. Definiția afecțiunii:

Infertilitate: absența concepției după un an de raporturi sexuale neprotejate.

Această limită se bazează pe constatarea faptului că rata fecundității lunare în populația generală este de 15 - 20%, iar în decursul unui an se așteaptă ca 86 - 94% dintre cupluri să obțină o sarcină.

INDICAȚII ALE ADMINISTRĂRII DE GONADOTROPI ÎN FUNCȚIE DE CLASIFICAREA DISFUNCȚIILOR OVULATORII (OMS)

OMS Grup I: Disfuncții hipotalamo-hipofizare, amenoree, fără producție de estrogeni endogeni.

Nivel de prolactină normal.

Nivel FSH scăzut, nivel LH scăzut (hipogonadism hipogonadotrop)

Indicație terapeutică: administrarea de prima intenție de FSH și LH

OMS Grup II: Disfuncții hipotalamo-hipofizare, disfuncții ale ciclului menstrual, deficiențe ale fazei luteale. Producție endogenă de estrogeni adecvată. Nivel de prolactină normal. Nivele de FSH normal sau scăzut.

Indicație terapeutică: Administrarea de FSH este indicată dacă nu răspund la maxim trei cicluri de administrare cu clomifen citrat.

II. Stadializarea afecțiunii:

Afecțiune cronică

Indicațiile tratamentului:

1. Disfuncții ovulatorii:

- Oligoovulația (ovulații rare, neregulate)
- Anovulația (ovulație absentă, inclusiv boala ovarului polichistic)
- Deficiențe ale fazei luteale

2. Infertilitate de cauză neexplicată

3. Stimularea dezvoltării foliculare la femei cu deficit sever de FSH și LH. Administrarea concomitentă de FSH și LH, tratament de prima intenție.

III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

- Vârsta: minimă 18 ani
- Sex: feminin și masculin

Parametri clinico-paraclinici:

- Absența afecțiunilor care contraindică sarcina
- Absența infecțiilor genitale acute în momentul începerii tratamentului
- Frotiu PapaNicolau - normal
- Culturi sterile din col și sperma partenerului
- Uter și cel puțin o trompă permeabile
- FSH bazal < 10 ml/ml
- Minim 1 mil. de spermatozoizi mobili

IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)Femei care nu au ovulație și au cicluri menstruale neregulate sau nu au menstruație deloc

Follitropinum alfa se administrează zilnic. Dacă există ciclu menstrual, tratamentul trebuie să înceapă în primele 7 zile ale ciclului.

Un protocol obișnuit începe cu 75 - 150 UI FSH în fiecare zi. Aceste doze pot fi crescute cu 37,5 - 75 UI la 7 sau, mai bine, la 14 zile, dacă este necesar, pentru a obține un răspuns adecvat, dar nu excesiv. Doza maximă zilnică nu trebuie să depășească 225 UI FSH. Dacă nu se va observa un răspuns după 4 săptămâni de tratament, acest ciclu trebuie abandonat. Pentru ciclul următor, se va prescrie un tratament cu doze inițiale mai mari decât în ciclul abandonat.

Când a fost obținut un răspuns optim, se administrează o singură injecție cu alt medicament (hCG) la 24 - 48 ore după ultima injecție cu follitropinum alfa. Se recomandă contact sexual în ziua respectivă și în ziua următoare administrării de hCG.

Dacă se obține un răspuns excesiv, se întrerupe tratamentul și nu se mai administrează hCG.

Pentru ciclul următor se va prescrie o doză mai mică decât în ciclul anterior.

Femei care nu au ovulație, nu au menstruație deloc și au fost diagnosticate cu deficit de FSH/LH

Follitropinum alfa se administrează zilnic simultan cu lutropina alfa injectabilă. Un protocol comun de administrare începe cu 75 - 150 UI lutropina alfa împreună cu 75 UI de lutropina alfa.

În funcție de răspunsul individual, se poate crește doza de Follitropinum alfa cu 37,5 - 75 UI la un interval de 7 - 14 zile.

Dacă nu se observă un răspuns ovarian, ciclul trebuie abandonat. Pentru ciclul următor, se poate prescrie un tratament care să înceapă cu o doză mai mare de follitropinum alfa decât în ciclul abandonat.

Când răspunsul optim a fost obținut, trebuie administrată o singură injecție de hCG la 24 - 48 ore după ultima injecție de follitropinum alfa și lutropina alfa. Pacienta trebuie să aibă contact sexual în ziua respectivă și în ziua următoare administrării de hCG.

Dacă se obține un răspuns excesiv, tratamentul trebuie oprit și hCG nu se va mai administra.

Tratamentul poate reîncepe în ciclul următor la o doză de FSH mai mică decât în cel precedent.

Bărbați infertili cu deficite hormonale

Folitropinum alfa se prescrie, de obicei, în doze de 150 UI de 3 ori pe săptămână în combinație cu hCG timp de minimum 4 luni. Dacă nu răspund la tratament după această perioadă, tratamentul poate continua cel puțin 18 luni.

SCHEMA DE TRATAMENT CU FOLLITROPINUM ALFA LA FEMEI:

1. Administrare de FSH 75 - 150 UI în zilele: 3, 4, 5, 6, 7 ale ciclului
2. Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 7 a ciclului (endometru trilaminar 8 mm, foliculul dominant ~ 14 mm)

În cazul unui răspuns prezent:

3. Se menține doza de 75 - 150 UI FSH în zilele 8, 9 ale ciclului
4. Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 9 a ciclului (endometru trilaminar 11 mm, foliculul dominant ~ 17 mm)
5. Administrare hCG 5000 - 10000 UI în ziua a 10 a ciclului

În cazul unui răspuns absent:

Se crește doza de FSH cu 37,5 - 75 UI în zilele 8, 9, 10 ale ciclului

În cazul unui răspuns prezent:

Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 10 a ciclului (endometru trilaminar 11 mm, foliculul dominant ~ 17 mm)

Administrare hCG 5000 - 10000 UI în ziua a 11 a ciclului

În cazul unui răspuns absent:

Se crește doza de FSH cu 37,5 - 75 UI în zilele 11, 12, 13 ale ciclului

În cazul unui răspuns prezent:

Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 14 a ciclului (endometru trilaminar 11 mm, foliculul dominant aproximativ 17 mm)

Administrare hCG 5000 - 10000 UI în ziua a 15 a ciclului

În cazul unui răspuns absent:

Poate fi acceptată extinderea duratei de tratament în orice ciclu până la 4 săptămâni.

Dacă nu s-a obținut un răspuns optim, tratamentul poate fi întrerupt.

Tratamentul trebuie reînceput în ciclul următor cu o doză mai mare de FSH.

În cazul obținerii unui răspuns excesiv:

Tratamentul trebuie oprit, ne se mai administrează hCG.

Tratamentul trebuie reînceput în ciclul următor la o doză de FSH mai mică decât cel anterior.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Parametrii clinici:

Evaluarea cuplului:

a. Anamneză ambilor parteneri:

1. Vârstă, greutate, stare civilă, durata infertilității, metode de contracepție utilizate și durată de timp, stil de viață (fumat, consum de alcool, medicamente, droguri, cure de slăbire), obiceiuri alimentare, condiție fizică, animale de casă, riscuri legate de profesie, expunere la radiații sau toxice, traume, stres.

2. Antecedente medicale familiale: afecțiuni genetice, afecțiuni maligne.

3. Antecedente medicale personale: sarcini anterioare și evoluția lor (antecedente obstetricale: sepsis puerperal, avorturi repetate), antecedente genitale: infecții pelvine, BTS, dismenoree, antecedente genitale chirurgicale), caracteristicile ciclului menstrual, aspecte ale vieții sexuale (disfuncții sexuale: dispareunie, vaginism), factori cervicali: secreție de mucus, conizație, electrocauterizare), factori endocrini: pattern menstrual, hirsutism, galactoree etc.), alergii, boli cu transmitere sexuală, boli cronice sau maligne, antecedente chirurgicale, ectopie testiculară, varicocel, boli infecțioase și vaccinări.

4. Anamneză specifică partenerului masculin: ocupația (sedentarism, iradiere, mediu toxic), infecții (orhite, epididimite, tuberculoză, boli venerice), consum de medicamente (chimioterapie, antihipertensive, sulfasalazina, alcool, nicotină), funcția sexuală (frecvența coitului, erecție/ejaculare)

b. Depistarea factorilor de risc care reduc șansele de succes ale tratamentului

c. Depistarea apariției situațiilor care pot afecta negativ utilizarea unei anumite scheme de tratament

Parametrii paraclinici:

1. Investigații paraclinice ce trebuiesc efectuate înaintea începerii tratamentului:

INVESTIGAREA PARTENERULUI FEMININ

A. Investigații generale:

Examen clinic general: înălțime, greutate, palpare sâni, palpare abdomen, examenul pelvisului

Hemoleucogramă

Grupa sanguină

Screening pentru Hepatita B și HIV

Frotiu cervico-vaginal

Mamografie după vârsta de 35 - 40 ani

Testarea imunității la rubeolă, eventual varicelă

Profil hormonal bazal: FSH, Estradiol în ziua a 3-a a ciclului

Monitorizarea ovulației

Ecografie genitală

B. Investigații suplimentare în funcție de patologia individuală:

Analize hormonale: TSH, Prolactina, LH, Progesteron, Androgeni, Inhibina B

Testări: Chlamydia, Mycoplasme, Toxoplasma, Listeria

Histerosalpingografia

Laparoscopie

Investigații imunologice

Investigații genetice

Biopsie de endometru în ziua 21 a ciclului

Teste pentru detectarea anticorpilor antispermatici în sânge sau secreție vaginală

INVESTIGAREA PARTENERULUI MASCULIN

MONITORIZAREA DIN TIMPUL TRATAMENTULUI:

A. Ecografie transvaginală

Periodicitate: în ziua 2, 7, 10, 14 a ciclului

Se recomandă monitorizare ecografică zilnică la un diametru al foliculului > 14 mm.

- Când foliculul dominant are un diametru egal sau mai mare de 17 mm se administrează hCG sau r- hCG, pentru declanșarea ovulației
- Se recomandă raport sexual la 24 și 48 ore după administrarea de hCG

* Ecografia transvaginală este suficientă pentru luarea deciziilor legate de schemele de tratament în 88% din cazuri

Se urmărește ecografic:

- a. evaluarea dezvoltării endometriului (se estimează o grosime minimă de 8 mm la momentul ovulației)
- b. evaluarea numărului și mărimii foliculilor ovarieni

2. Analize hormonale:

- Dozare de Estradiol în ziua 2, 7 și 14: se estimează 150 - 200 pg/ml pentru un folicul evolutiv
- Dozare de Progesteron în ziua 21 - 23: nivelul ideal < 1 ng/ml (1650 - 3300 pmol/l)

Analize hormonale suplimentare:

- Determinarea pick-ului LH de seric/urinar în ziua 8 - 9 (dacă LH > 10 UI/l șansa de succes este redusă)
- Temperatura bazală

EVALUAREA RISCULUI DE SINDROM DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:

Estradiolul plasmatic

normal > 1100 pmol/l (250 - 300 pg/ml)

dacă > 3000 pmol/l (> 900 pg/ml) există risc de hiperstimulare

Prezența mai mult de 3 foliculi preovulatorii cu dimensiuni de peste 14 mm diametru.

SCĂDEREA RISCULUI DE SINDROM DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:

- reducerea dozei de FSH
- amânarea administrării de hCG (coasting)
- anularea ciclului înainte de administrarea de hCG, dacă există peste 3 foliculi cu diametru mai mare de 16 mm sau peste 6 foliculi cu diametru mai mare de 13 mm, sau dacă nivelul estradiolului este > 3000 pg/ml, (sau se recomandă înlocuirea hCG cu Progesteron pentru susținerea luteală)
- se poate face reducere foliculară

EVALUAREA FORMELOR CLINICE ALE SINDROMULUI DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:

Debut: imediat postovulator

Forma ușoară:

- discomfort abdominal
- creștere în greutate
- distensie abdominală ușoară

- ovare de 5 - 8 cm diametru

Conduita terapeutică:

- tratament conservator, simptomatic, ambulator
- hidratare, măsurarea greutateii și urmărirea diurezei
- evitarea eforturilor și a raportului sexual
- administrare de analgetice orale

Forma medie:

- greață, vomă, durere abdominală
- dispnee
- distensie abdominală, ascită moderată
- ovare < 12 cm diametru

Conduita terapeutică:

- tratament conservator, simptomatic, ambulator
- hidratare, măsurarea greutateii și urmărirea diurezei
- evitarea eforturilor și a raportului sexual
- administrare de analgetice orale

Forma severă:

- ascită, hidrotorax, distensie abdominală marcată
- hemoconcentrație, hipovolemie, oligurie
- insuficiență renală, tromboembolism, ruptură ovariană

Conduita terapeutică:

- spitalizare, monitorizare clinică și paraclinică
- reechilibrare hidroelectrolitică
- administrare de albumină și heparină
- prudență deosebită în administrarea de diuretice
- paracenteză, toracocenteză

3. Criterii de eficiență a tratamentului (criterii de maturare foliculară):

Foliculul dominant > 17 mm sau 2 - 3 foliculi > 15 mm

Estradiol > 150 pg/ml/folicul

4. Factori de risc:

- vârsta tânără
- masa corporală redusă
- sindromul ovarelor polichistice
- valoare mare sau rapid crescătoare a estradiolului > 2500 pg/ml
- dezvoltarea a numeroși foliculi intermediari cu dimensiuni de 10 - 14 mm
- antecedente de Sindrom de Hiperstimulare Ovariană

VI. Criterii de excludere din tratament:

1. Reacții adverse:

Hipersensibilitate la gonadotrofine sau oricare dintre excipienți

Sindrom de Hiperstimulare Ovariană

2. Co-morbidități:

- carcinom ovarian, uterin sau mamar

- tumori ale hipotalamusului și hipofizei

- creșterea dimensiunilor ovarului sau apariția chisturilor nedatorată bolii ovariene polichistice

- hemoragii în sfera genitală de etiologie necunoscută

- malformații incompatibile cu sarcina ale organelor sexuale sau fibroame uterine incompatibile cu sarcina

- insuficiență primară ovariană

3. Sarcina și alăptarea

4. Menopauza

VII. Reluare tratament (condiții) - doar pentru afecțiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată

În cazul lipsei de răspuns la tratamentul cu gonadotropi sau a unui răspuns excesiv sau a întreruperii tratamentului de către medicul specialist în cazul apariției unei reacții adverse, tratamentul cu follitropinum alfa este reluat la următorul ciclu de tratament.

Numărul de cicluri de tratament este stabilit de către medicul specialist în funcție de răspunsul individual al pacientei.

VIII. Prescriptori: Medici din specialitatea obstetrică - ginecologie și endocrinologie.

DCI: GANIRELIXUM

I. Definiția afecțiunii

Infertilitate: absența concepției după un an de raporturi sexuale neprotejate.

Această limită se bazează pe constatarea faptului că rata fecundității lunare în populația generală este de 15 - 20%, iar în decursul unui an se așteaptă ca 86 - 94% dintre cupluri să obțină o sarcină.

II. Tip de tratament

Inseminare Intrauterină cu Stimulare Ovariană

III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametri clinico-paraclinici etc.)

Condiția esențială - integritate anatomică și funcțională a trompelor uterine.

Ganirelixum se folosește împreună cu FSH - hormon foliculostimulant uman recombinant pentru prevenirea descărcărilor premature de hormon luteinizant (LH) la femeile la care se efectuează stimulare ovariană.

Infertilitate neexplicată

Infertilitate datorată ostilității cervicale

Endometrioza ușoară

Infertilitate datorată anticorpilor antispermatici

IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Ganirelixum este folosit pentru a preveni vârful secretor (descărcarea prematură de LH) la pacientele la care se efectuează stimularea ovariană. **Stimularea ovariană cu FSH poate începe în ziua a 2-a sau a 3-a a ciclului. Ganirelixum (0.25 mg) se injectează subcutanat o dată pe zi, începând cu ziua a 6-a a administrării de FSH.**

Începerea administrării de ganirelixum poate fi amânată în absența maturării foliculare, totuși experiența clinică se bazează pe începerea tratamentului cu ganirelixum în ziua a 6-a administrării de FSH. Ganirelixum și FSH trebuie administrate aproximativ în același timp. Cu toate acestea, produsele nu trebuie amestecate și folosite locuri diferite de injectare.

Ajustările dozei de FSH trebuie să se facă pe baza numărului și mărimii de foliculi în curs de maturare, și nu bazat pe valorile estradiolului circulant.

Tratamentul zilnic cu ganirelixum trebuie continuat până în ziua în care sunt prezenți suficienți foliculi de mărime adecvată. Maturarea foliculară finală poate fi indusă prin administrare de gonadotropină corionică umană. Din cauza timpului de înjumătățire a produsului ganirelixum, intervalul dintre 2 injecții precum și intervalul între ultima injecție și injecția de hCG nu trebuie să depășească 30 de ore, astfel poate apărea o descărcare prematură de LH. Prin urmare, atunci când se

injectează ganirelixum dimineata, tratamentul trebuie continuat de-a lungul perioadei cu gonadotropină, inclusiv în ziua declanșării ovulației. Când se injectează ganirelixum după masă, ultima injecție trebuie administrată în după amiaza anterioară zilei declanșării ovulației.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Recomandăm o doză de 5 fiole/lună, cu posibilitatea compensării a 3 cicluri lunare

Tratamentul zilnic cu ganirelixum trebuie continuat până în ziua în care sunt prezenți suficienți foliculi de mărime adecvată. Maturarea foliculară finală poate fi indusă prin administrare de gonadotropină corionică umană.

VI. Criterii de excludere din tratament:

Hipersensibilitate la substanța activă.

Tumori de ovar

Hemoragii vaginale nediagnosticate

Insuficiență ovariană primară

Chisturi ovariene sau ovare mărite, fără legătură cu boala ovarelor polichistice

Malformații ale organelor genitale incompatibile cu sarcina

Fibroame uterine incompatibile cu sarcina

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

Hipersensibilitate de hormonul GnRH

Insuficiența moderată sau severă a funcției hepatice

Sarcină sau alăptare.

- Co-morbidități:

Reacții adverse:

Ganirelixum poate provoca o reacție cutanată locală la locul injectării (în principal eritem, cu sau fără edem).

În studii clinice, la o ora după injectare, incidența a cel puțin o reacție locală cutanată, moderată sau severă, pe ciclu de tratament, a fost de 12% la pacientele tratate cu ganirelixum și 25% la pacientele tratate cu un agonist de GnRH administrat subcutanat. Reacțiile locale dispar în general în 4 ore după administrare. Starea de rău a fost raportată la 0.3% din pacienți.

Profil Non-responder:

Vârsta > 40 ani

Istoric de răspuns ovarian slab anterior

Istoric de chirurgie ovariană

AFC redus, volum ovarian redus

Estradiol scăzut E2 sub 50 pg/mol

Nivel înalt de FSH în ziua a 3-a cm (peste 20 IU/L)

Nivel scăzut de inhibină B (sub 45 PG/MI)

Nivel scăzut de AMH - anticorpi antimulerieni (0.2 - 0.5 ng/ml)

Non-compliant:

Nu este cazul.

VII. Reluare tratament (condiții) - doar pentru afecțiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată

4 cicluri de tratament

VIII. Prescriptori: Medici din specialitatea obstetrică - ginecologie cu competență în tratamentul infertilității.

DCI: LEVONORGESTRELUM

I. Definiția afecțiunii

Indicații: menoragie idiopatică

II. Stadializarea afecțiunii

Sistemul intrauterin cu levonorgestrelum 20 mcg/24h este recomandat în cazul în care cavitatea uterină nu este deformată, astfel încât inserția sistemului intrauterin să se facă în condiții optime iar posibilitatea expulziei sistemului să fie diminuată la minimum.

III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

Femei cu menoragie idiopatică: femei care prezintă sângerări menstruale funcționale care depășesc 80 de ml cantitativ și 7 zile ca durată.

IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Sistemul intrauterin cu levonorgestrelum 20 mcg/24h necesită o singură administrare la 5 ani. Acesta eliberează în mod constant din rezervorul de pe brațul vertical al sistemului intrauterin 20 micrograme de levonorgestrelum, care asigură timp de cinci ani efectul terapeutic antimenoragie.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Menoragia se poate monitoriza prin numărul de tampoane utilizate (un tampon normal reține 5 ml sânge) și prin nivelurile hemoglobinei serice la intervale de 3 - 4 luni.

VI. Criterii de excludere din tratament:

- Reacții adverse:

Reacțiile adverse sunt mai dese în timpul primei luni de la inserare și se răresc cu timpul. Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate sunt tulburările menstruale. Următoarele reacții adverse raportate în ordinea frecvenței au fost: cefalee (rar migrenă), dureri în etajul abdominal inferior, dureri de spate, afectări cutanate (de exemplu, acnee, rash și prurit), secreții vaginale, dureri ale sânilor, vaginite, depresii sau alte modificări ale dispoziției, greață și edeme. Ocazional s-au raportat alte reacții adverse: creștere în greutate, alopecie sau seboree, hirsutism, meteorism. Reacții adverse similare au fost raportate când sistemul intrauterin cu levonorgestrelum 20 mcg/24h a fost folosit pentru terapia de substituție hormonală în combinație cu preparate estrogenice.

Cele mai frecvente reacții adverse la sistemul intrauterin cu levonorgestrelum 20 mcg/24h constau în modificări ale sângerării menstruale cum sunt: mici sângerări, scurtarea sau prelungirea perioadei menstruale, sângerări neregulate, oligomenoree, amenoree, hemoragii abundente, dureri de spate și dismenoree.

Media zilelor cu sângerări mici scade gradat de la 9 la 4 zile în timpul primelor 6 luni de folosire. Procentajul femeilor care prezintă sângerare prelungită (> 8 zile) scade de la 20% la 3% în timpul primelor 3 luni de utilizare. În studiile clinice, în timpul primului an de utilizare, 17% dintre femei au prezentat amenoree cu durată de cel puțin 3 luni.

Când este folosit în combinație cu terapia de substituție hormonală cu preparate estrogenice, pacientele aflate în perioada de instalare a menopauzei prezintă sângerări mici sau neregulate în primele luni de tratament. Sângerările scad în intensitate

devenind minime în timpul primului an și 30 - 60% din paciente nu prezintă deloc sângerări.

În cazul eșecului tratamentului contraceptiv, se poate instala o sarcină ectopică. Afecțiuni inflamatorii pelvine, care pot fi grave, pot să apară la pacientele care utilizează sistemul intrauterin cu levonorgestrelum 20mcg/24h, dar incidența acestora este mică. Dispozitivul sau părți din el pot perfora peretele uterin. Se pot dezvolta foliculi măriți (chisturi ovariene funcționale), care pot fi diagnosticați la aproximativ 12% din femeile care folosesc sistemul intrauterin cu levonorgestrelum 20mcg/24h.

- Co-morbidități/Contraindicații

Hipersensibilitate la levonorgestrelum sau la oricare dintre componentii produsului; sarcină sau suspiciune de sarcină; afecțiuni inflamatorii pelvine acute sau cronice; infecții ale tractului genital inferior; endometrită postpartum; avort septic în ultimele 3 luni; cervicită; displazie cervicală; cancer cervical sau uterin; hemoragie uterină de etiologie nedagnosticată; anomalii uterine congenitale sau dobândite incluzând fibroame care deformează cavitatea uterină; condiții asociate cu creșterea sensibilității la infecții; afecțiuni hepatice acute sau tumori hepatice.

- Non-responder

- Nu este cazul

- Non-compliant

- Vedeți reacții adverse

VII. Reluare tratament (condiții) - doar pentru afecțiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată (ex. Hepatita cronică virală)

Sistemul intrauterin cu levonorgestrelum 20mcg/24h se administrează o dată la cinci ani. Se poate repeta inserția imediat după extragerea celui anterior.

VIII. Prescriptori: Medici din specialitatea obstetrică – ginecologie.

DCI: LUTROPINA ALFA

I. Definiția afecțiunii:

Infertilitate: absența concepției după un an de raporturi sexuale neprotejate.

Această limită se bazează pe constatarea faptului că rata fecundității lunare în populația generală este de 15 - 20%, iar în decursul unui an se așteaptă ca 86 - 94% dintre cupluri să obțină o sarcină.

Indicații ale stimulației ovariene în infertilitate:

1. Disfuncții ovulatorii:

- Oligoovulația (ovulații rare, neregulate)
- Anovulația (ovulație absentă, inclusiv boala ovarului polichistic)
- Deficiențe ale fazei luteale

2. Infertilitate de cauză neexplicată

3. Stimularea dezvoltării foliculare la femei cu deficit de FSH și LH.

Administrarea concomitentă de FSH și LH, tratament de prima intenție.

INDICAȚII DE ADMINISTRARE DE GONADOTROPI ÎN FUNCȚIE DE CLASIFICAREA DISFUNCȚIILOR OVULATORII (OMS)

OMS Grup I: Disfuncții hipotalamo-hipofizare, amenoree, fără producție de estrogeni endogeni. Nivel de prolactină normal. Nivel

FSH scăzut, nivel LH scăzut (hipogonadism hipogonadotrop)

Indicație terapeutică: administrarea de prima intenție de FSH și LH

OMS Grup II: Disfuncții hipotalamo-hipofizare, disfuncții ale ciclului menstrual, deficiențe ale fazei luteale. Producție endogenă de estrogeni adecvată. Nivel de prolactină normal. Nivele de FSH normal sau scăzut.

Indicație terapeutică: Administrarea de FSH este indicată dacă nu răspund la maxim trei cicluri de administrare cu clomifen citrat.

II. Stadializarea afecțiunii:

Afecțiune cronică

Indicațiile tratamentului:

Lutropina alfa, în asociere cu hormon foliculostimulant (FSH), este recomandat pentru stimularea dezvoltării foliculare la femei cu deficiențe de LH și FSH.

III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

- Vârsta: minimă 18 ani
- Sex: feminin

Parametri clinico-paraclinici:

- Absența afecțiunilor care contraindică sarcina
- Absența infecțiilor genitale acute în momentul începerii tratamentului
- Frotiu PapaNicolau - normal
- Culturi sterile din col și sperma partenerului
- Uter și cel puțin o trompă permeabile
- FSH bazal < 10 ml/ml
- Minim 1 mil. de spermatozoizi mobili

IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

La femeile cu deficiență de LH și FSH, obiectivul tratamentului cu lutropina alfa în asociere cu FSH este de a dezvolta un singur folicul de Graaf matur, din care ovulul va fi eliberat după administrarea de gonadotropină umană corionică (hCG). Lutropina alfa trebuie administrată sub forma unor injecții zilnice, concomitent cu FSH. Pentru această indicație, toată experiența clinică de până acum cu lutropina alfa a fost obținută în administrare concomitentă cu folitropină alfa.

Lutropina alfa se administrează subcutanat. Pulberea trebuie reconstituită imediat înainte de administrare, prin dizolvare cu solvent.

Tratamentul trebuie adaptat la răspunsul individual al pacientei, prin măsurarea dimensiunilor foliculului prin ecografie și a răspunsului estrogenic. Regimul terapeutic recomandat începe cu 75 UI lutropina alfa (un flacon) zilnic, împreună cu 75 - 150 UI FSH.

Dacă se consideră adecvată creșterea dozei de FSH, doza trebuie ajustată preferabil, la intervale de 7 - 14 zile, prin creșteri de 37,5 - 75 UI. Este posibilă extinderea duratei stimulării în orice ciclu de tratament până la 5 săptămâni.

După obținerea răspunsului optim, după 24 - 48 ore de la ultima injecție cu lutropina alfa și FSH trebuie administrată o injecție unică cu 5000 - 10000 UI hCG. Se recomandă ca pacienta să aibă raport sexual în ziua respectivă și în ziua următoare administrării de hCG.

Deoarece lipsa substanțelor cu activitate luteotropă (LH/hCG) după ovulație poate duce la o insuficiență prematură a corpului galben, poate fi luată în considerare și susținerea fazei luteale.

Dacă se obține un răspuns excesiv, tratamentul trebuie întrerupt, iar hCG nu se va administra. În ciclul următor, tratamentul trebuie reînceput cu o doză mai mică de FSH decât în ciclul anterior.

SCHEMA DE TRATAMENT CU LUTROPINA ALFA

1. Administrare de FSH 75 - 150 UI și 75 UI lutropina alfa în zilele: 3, 4, 5, 6, 7 ale ciclului

2. Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 7 a ciclului (endometru trilaminar 8 mm, foliculul dominant ~ 14 mm)

În cazul unui răspuns prezent:

3. Se menține doza de 75 - 150 UI FSH și 75 UI lutropina alfa în zilele 8, 9 ale ciclului

4. Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 9 a ciclului (endometru trilaminar 11 mm, foliculul dominant ~ 17 mm)

5. Administrare hCG 5000 - 10000 UI în ziua a 10-a a ciclului

În cazul unui răspuns absent:

Se crește doza de FSH cu 37,5 - 75 UI și se menține doza de 75 UI de lutropina alfa în zilele 8, 9, 10 ale ciclului

În cazul unui răspuns prezent:

Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua a 10-a a ciclului (endometru trilaminar 11 mm, foliculul dominant aproximativ 17 mm)

Administrare hCG 5000 - 10000 UI în ziua a 11-a a ciclului

În cazul unui răspuns absent:

Se crește doza de FSH cu 37,5 - 75 UI și se menține doza de 75 UI de lutropina alfa în zilele 11, 12, 13 ale ciclului

În cazul unui răspuns prezent:

Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua a 14-a a ciclului (endometru trilaminar 11 mm, foliculul dominant aproximativ 17 mm)

Administrare hCG 5000 - 10000 UI în ziua a 15-a a ciclului

În cazul unui răspuns absent:

Poate fi acceptată extinderea duratei de tratament în orice ciclu până la 5 săptămâni.

Dacă nu s-a obținut un răspuns optim, tratamentul poate fi întrerupt.

Tratamentul trebuie reînceput în ciclul următor cu o doză mai mare de FSH.

În cazul obținerii unui răspuns excesiv:

Tratamentul trebuie oprit, ne se mai administrează hCG.

Tratamentul trebuie reînceput în ciclul următor la o doză de FSH mai mică decât cel anterior.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Parametrii clinici:

Evaluarea cuplului:

a. Anamneza ambilor parteneri:

1. Vârstă, greutate, stare civilă, durata infertilității, metode de contracepție utilizate și durata de timp, stil de viață (fumat, consum de alcool, medicamente, droguri, cure de slăbire), obiceiuri alimentare, condiție fizică, animale de casă, riscuri legate de profesie, expunere la radiații sau toxice, traume, stres.

2. Antecedente medicale familiale: afecțiuni genetice, afecțiuni maligne.

3. Antecedente medicale personale: sarcini anterioare și evoluția lor (antecedente obstetricale: sepsis puerperal, avorturi repetate), antecedente genitale: infecții pelvine, BTS, dismenoree, antecedente genitale chirurgicale), caracteristicile ciclului menstrual, aspecte ale vieții sexuale (disfuncții sexuale: dispareunie, vaginism), factori cervicali: secreție de mucus, conizație, electrocauterizare), factori endocrini: pattern menstrual, hirsutism, galactoree etc.), alergii, boli cu transmitere sexuală, boli cronice sau maligne, antecedente chirurgicale, ectopie testiculară, varicocel, boli infecțioase și vaccinări.

4. Anamneză specifică partenerului masculin: ocupația (sedentarism, iradiere, mediu toxic), infecții (orhite, epididimite, tuberculoză, boli venerice), consum de medicamente (chimioterapie, antihipertensive, sulfasalazină, alcool, nicotină), funcția sexuală (frecvența coitului, erecție/ejaculare)

b. Depistarea factorilor de risc care reduc șansele de succes ale tratamentului

c. Depistarea apariției situațiilor care pot afecta negativ utilizarea unei anumite scheme de tratament

Parametrii paraclinici:

1. Investigații paraclinice ce trebuiesc efectuate înainte începerii tratamentului:

INVESTIGAREA PARTENERULUI FEMININ

A. Investigații generale:

Examen clinic general: înălțime, greutate, palpare sâni, palpare abdomen, examenul pelvisului

Hemoleucogramă

Grupa sanguină

Screening pentru Hepatita B și HIV

Frotiu cervico-vaginal

Mamografie după vârsta de 35 - 40 ani

Testarea imunității la rubeolă, eventual varicelă

Profil hormonal bazal: FSH, Estradiol în ziua a 3-a a ciclului

Monitorizarea ovulației

Ecografie genitală

B. Investigații suplimentare în funcție de patologia individuală:

Analize hormonale: TSH, Prolactina, LH, Progesteron, Androgeni, Inhibina B

Testări: Chlamydia, Mycoplasme, Toxoplasma, Listeria

Histerosalpingografia

Laparoscopie

Investigații imunologice

Investigații genetice

Biopsie de endometru în ziua 21 a ciclului

Teste pentru detectarea anticorpilor antispermatici în sânge sau secreție vaginală

INVESTIGAREA PARTENERULUI MASCULIN

MONITORIZAREA DIN TIMPUL TRATAMENTULUI:

A. Ecografie transvaginală

Periodicitate: în ziua 2, 7, 10, 14 a ciclului

Se recomandă monitorizare ecografică zilnică la un diametru al foliculului > 14 mm.

- Când foliculul dominant are un diametru egal sau mai mare de 17 mm se administrează hCG sau r- hCG pentru declanșarea ovulației
- Se recomandă raport sexual la 24 și 48 ore după administrarea de hCG

* Ecografia transvaginală este suficientă pentru luarea deciziilor legate de schemele de tratament în 88% din cazuri

Se urmărește ecografic:

a. evaluarea dezvoltării endometrului (se estimează o grosime minimă de 8 mm la momentul ovulației)

b. evaluarea numărului și mărimii foliculilor ovarieni:

2. Analize hormonale:

- Dozare de Estradiol în ziua 2, 7 și 14: se estimează 150 - 200 pg/ml pentru un folicul evolutiv

- Dozare de Progesteron în ziua 21 - 23: nivelul ideal < 1 ng/ml (1650 - 3300 pmol/l)

Analize hormonale suplimentare:

- Determinarea pick-ului LH de seric/urinar în ziua 8 - 9 (dacă LH > 10 UI/l șansa de succes este redusă)

- Temperatura bazală

EVALUAREA RISCULUI DE SINDROM DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:

Estradiolul plasmatic

normal > 1100 pmol/l (250 - 300 pg/ml)

dacă > 3000 pmol/l (> 900 pg/ml) există risc de hiperstimulare

Prezența mai mult de 3 foliculi preovulatorii cu dimensiuni de peste 14 mm diametru.

SCĂDEREA RISCULUI DE SINDROM DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:

- reducerea dozei de FSH
- amânarea administrării de hCG (coasting)
- anularea ciclului înainte de administrarea de hCG, dacă există peste 3 foliculi cu diametru mai mare de 16 mm sau peste 6 foliculi cu diametru mai mare de 13 mm, sau dacă nivelul estradiolului este > 3000 pg/ml, (sau se recomandă înlocuirea hCG cu Progesteron pentru susținerea luteală)
- se poate face reducere foliculară

EVALUAREA FORMELOR CLINICE ALE SINDROMULUI DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:

Debut: imediat postovulator

Forma ușoară:

- discomfort abdominal
- creștere în greutate
- distensie abdominală ușoară
- ovare de 5 - 8 cm diametru

Conduita terapeutică:

- tratament conservator, simptomatic, ambulator
- hidratare, măsurarea greutății și urmărirea diurezei
- evitarea eforturilor și a raportului sexual
- administrare de analgetice orale

Forma medie:

- greață, vomă, durere abdominală
- dispnee
- distensie abdominală, ascită moderată
- ovare < 12 cm diametru

Conduita terapeutică:

- tratament conservator, simptomatic, ambulator
- hidratare, măsurarea greutății și urmărirea diurezei
- evitarea eforturilor și a raportului sexual
- administrare de analgetice orale

Forma severă:

- ascită, hidrotorax, distensie abdominală marcată
- hemoconcentrație, hipovolemie, oligurie
- insuficiență renală, tromboembolism, ruptură ovariană

Conduita terapeutică:

- spitalizare, monitorizare clinică și paraclinică
- reechilibrare hidroelectrolitică
- administrare de albumină și heparină
- prudență deosebită în administrarea de diuretice
- paracenteză, toracocenteză

3. Criterii de eficiență a tratamentului (criterii de maturare foliculară):

Foliculul dominant > 17 mm sau 2 - 3 foliculi > 15 mm

Estradiol > 150 pg/ml/folicul

4. Factori de risc:

- vârsta tânără
- masa corporală redusă
- sindromul ovarelor polichistice
- valoare mare sau rapid crescătoare a estradiolului > 2500 pg/ml
- dezvoltarea a numeroși foliculi intermediari cu dimensiuni de 10 - 14 mm
- antecedente de Sindrom de Hiperstimulare Ovariană

VI. Criterii de excludere din tratament:

1. Reacții adverse:

Hipersensibilitate la gonadotrofine sau oricare dintre excipienți

Sindrom de Hiperstimulare Ovariană

2. Co-morbidități:

- carcinom ovarian, uterin sau mamar
- tumori active, netratate ale hipotalamusului și hipofizei
- creșterea dimensiunilor ovarului sau apariția chisturilor nedatorată bolii ovarelor polichistice
- hemoragii în sfera genitală de etiologie necunoscută
- malformații incompatibile cu sarcina ale organelor sexuale sau fibroame uterine incompatibile cu sarcina

3. Sarcina și alăptarea

4. Menopauza

VII. Reluare tratament (condiții) - doar pentru afecțiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată

În cazul lipsei de răspuns la tratamentul cu gonadotropi sau a unui răspuns excesiv sau a întreruperii tratamentului de către medicul specialist în cazul apariției unei reacții adverse, tratamentul cu lutropin alfa este reluat la următorul ciclu de tratament.

Numărul de cicluri de tratament este stabilit de către medicul specialist în funcție de răspunsul individual al pacientei.

VIII. Prescriptori: Medici din specialitatea obstetrică - ginecologie și endocrinologie.

DCI: TIBOLONUM

Menopauza reprezintă încetarea ciclurilor menstruale și simptomatologia ei este consecința deficitului estrogenic prin declinul funcției hormonale ovariene.

Vârsta de apariție a menopauzei este de 47 - 55 ani (în medie 51 de ani).

Simptomatologia menopauzei cuprinde:

- simptome vasomotorii (apar la cca. 75% dintre femei): valuri de căldură, palpitații, tulburări de somn, cefalee
- simptome neuropsihice: astenie, iritabilitate, depresie, dificultate de concentrare
- simptome urogenitale: uscăciune vaginală, dispareunie, scăderea libido, infecții recurente de tract urinar, incontinență urinară
- simptome cardiovasculare: creșterea incidenței bolii coronariene, alterarea profilului lipidic cu creșterea colesterolului total și a LDL colesterolului și scăderea HDL cholesterol
- osteoporoza și fracturi de fragilitate.

Cel mai important factor de risc pentru pierderea de masă osoasă este menopauza care prin deficitul estrogenic duce la creșterea resorbției osoase; femeile pierd în cursul vieții cca. 50% din osul trabecular și 30% din osul cortical, iar jumătate se pierde în primii 10 ani de menopauză. Fracturile osteoporotice (radius, vertebre, șold) reprezintă o cauză importantă de mortalitate și morbiditate.

Indicații terapeutice:

- tulburări vasomotorii de menopauză (climax simptomatic)
- profilaxia tulburărilor trofice genito-urinare
- prevenirea osteoporozei

Se administrează femeilor cu menopauză recent instalată (1 - 4 ani), durata tratamentului este de 1 - 2 ani.

Tibolonum se administrează oral, în doză de 2,5 mg/zi (un comprimat pe zi).

Evaluarea inițială include:

- istoric familial/personal de: neoplasm mamar, hiperplazie endometrială, tromboflebită
- examen clinic
- TA
- Glicemie, TGO, TGP
- examen ginecologic
- mamografie
- ecografie utero-ovariană (endometru)
- EKG, examen cardiologie

Monitorizarea tratamentului se va face anual cu: mamografie, examen ginecologic, ecografie endometru (grosime endometru).

Criterii de excludere din tratament: istoric familial/personal de neoplazii estrogeno-dependente (sân, endometru), icter, hipertensiune arterială, migrene-cefalee severă, tromboembolism, sângerări vaginale.

Contraindicațiile terapiei cu tibolonum:

- tumori estrogeno-dependente (sân, endometru)
- HTA
- Diabet zaharat
- Astm bronșic
- Lupus eritematos systemic
- Epilepsie
- Migrenă/cefalee severă
- Otoscleroză
- Sechele AVC, BCI
- Boli hepatice

Prescriptori: medici endocrinologi și ginecologi, iar la recomandarea acestora pot continua prescripția și medicii de familie pentru perioada stabilită de către medicul specialist.

DCI: FOLLITROPINUM BETA

I. Definiția afecțiunii

Anovulație cronică (inclusiv sindromul ovarelor polichistice)

II. Stadializarea afecțiunii

Nu e cazul.

III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

Disfuncții hipotalamo-pituitare OMS - 2

- Amenoree/oligomenoree
- FSH prezent/scăzut
- Prolactină normală
- Ovar polichistic

IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Există mari variații inter și intraindividuale ale răspunsului ovarelor la gonadotropinele exogene. Acest lucru face imposibilă stabilirea unei scheme uniforme de dozare. Stabilirea unei scheme de dozare necesită ecografie foliculară și monitorizarea concentrațiilor plasmatice de estradiol.

Trebuie avut în vedere că în medie doza de FSH eliberată de către stilou este cu 18% mai mare comparativ cu o seringă convențională, de aceea când se schimbă de la seringă la stilou, pot fi necesare mici ajustări ale dozei pentru a preveni administrarea unei doze prea mari.

O schemă de tratament secvențial se recomandă să înceapă cu administrarea zilnică de **50 IU Puregon, cel puțin 7 zile, până la 14 zile.**

Recomandăm 14 fiole/lună, maxim 3 cicluri lunare

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Anovulația cronică:

Dacă nu există nici un răspuns ovarian după 7 zile, doza zilnică este crescută treptat până când creșterea foliculară și/sau concentrațiile plasmatice de estradiol indică un răspuns farmacodinamic adecvat. Este considerată optimă o creștere zilnică a concentrațiilor plasmatice de estradiol de 40 - 100%. Apoi se menține doza zilnică până când se obțin condițiile preovulatorii.

Condițiile preovulatorii se obțin atunci când există dovada ultrasonografică a unui folicul dominant de cel puțin 18 mm diametru și/sau sunt atinse concentrațiile plasmatice de estradiol de 300 - 900 picograme/ml (1000 - 3000 pmol/l).

De obicei sunt suficiente 7 - 14 zile de tratament pentru atingerea acestui stadiu. În acest moment se întrerupe administrarea de follitropinum beta și ovulația poate fi indusă prin administrarea de gonadotropină corionică umană (HCG).

Doza zilnică trebuie scăzută dacă numărul foliculilor care răspund la tratament este prea mare sau concentrațiile plasmatice de estradiol cresc prea repede, de exemplu mai mult decât dublarea zilnică a concentrațiilor plasmatice de estradiol timp de 2 sau 3 zile. Deoarece foliculii de peste 14 mm pot duce la sarcină, prezența unor foliculi preovulatori multipli care depășesc 14 mm semnaleză riscul unei sarcini multiple. În acest caz, administrarea de HCG trebuie întreruptă, iar sarcina trebuie evitată pentru a preveni o sarcină multiplă.

VI. Criterii de excludere din tratament:

Hipersensibilitate la substanța activă.

Tumori de ovar

Hemoragii vaginale nediagnosticate

Insuficiență ovariană primară

Chisturi ovariene sau ovare mărite, fără legătură cu boala ovarelor polichistice

Malformații ale organelor genitale incompatibile cu sarcina

Fibroame uterine incompatibile cu sarcina

- Co-morbidități:

Reacții adverse:

Reacții locale la locul injectării, cum ar fi hematom, roșeață, edem local, mâncărime, majoritatea fiind ușoare și trecătoare. S-au remarcat foarte rar, reacții generalizate incluzând eritem, urticarie, erupție cutanată și prurit. În cazuri foarte rare, ca și la alte gonadotrofine tratamentul poate fi asociat cu trombembolii.

3% din femei pot dezvolta OHSS.

- Profil Non-responder:

Vârsta > 40 ani

Istoric de răspuns ovarian slab anterior

Istoric de chirurgie ovariană

AFC redus, volum ovarian redus

Estradiol scăzut E2 sub 50 pg/mol

Nivel înalt de FSH în ziua a 3-a cm (peste 20 IU/L)

Nivel scăzut de inhibina B (sub 45 PG/MI)

Nivel scăzut de AMH - anticorpi antimulerieni (0.2 - 0.5 ng/MI)

- Non-compliant:

Nu este cazul.

VII. Reluare tratament (condiții) - doar pentru afecțiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată

4 cicluri de tratament

VIII. Prescriptori: Medici din specialitatea obstetrică - ginecologie și endocrinologie.

DCI: SOLIFENACINUM SUCCINAT

I. Definiția afecțiunii

Vezica hiperactivă (OAB-overactive bladder) este o afecțiune complexă caracterizată prin imperiozitate micțională însoțită sau nu de incontinență urinară, asociată de obicei cu polachiurie și nocturie, în absența infecției sau a altei patologii dovedite (definiție ICS - Societatea Internațională de Continență).

II. Stadializarea afecțiunii

TIP	SIMPTOME PREZENTE
Vezica hiperactivă "uscată"	Imperiozitate micțională, de obicei asociată cu polachiurie și/sau nocturie
Vezica hiperactivă "umedă"	Imperiozitate micțională, de obicei asociată cu polachiurie și/sau nocturie, plus Incontinență urinară
Vezica hiperactivă cu incontinență urinară predominant prin urgență	Imperiozitate micțională, de obicei asociată cu polachiurie și/sau nocturie, plus Incontinență mixtă având ca și componentă principală incontinența urinară prin urgență
Vezica hiperactivă cu incontinență urinară predominant prin stress	Imperiozitate micțională, de obicei asociată cu polachiurie și/sau nocturie, plus

	Incontinență mixtă având ca și componentă principală incontinența urinară de stress
Incontinența urinară de stress	Incontinența urinară la efort , sau după strănut sau tuse

Abrams & Wein. Urology 2000; 55 (5 Suppl): 1 - 2

III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

Tratamentul simptomatic al incontinenței de urgență și/sau frecvenței crescute și urgenței micțiunilor, așa cum pot apărea la pacienții de sex feminin și masculin cu sindromul vezicii urinare hiperactive.

IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Doze și mod de administrare

Doze

Adulți inclusiv vârstnici

Doza recomandată este de 5 mg solifenacinum succinat o dată pe zi. La nevoie, doza poate fi mărită la 10 mg solifenacinum succinat o dată pe zi.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea la copii nu au fost încă stabilite. Din acest motiv, solifenacinum succinat nu trebuie utilizat la copii.

Populații speciale

Pacienți cu insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance al creatininei > 30 ml/min). Pacienții cu insuficiență renală severă trebuie tratați cu prudență (clearance creatinină ≤ 30 ml/min) și nu vor primi mai mult de 5 mg o dată pe zi.

Pacienți cu insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară nu este necesară ajustarea dozei. Pacienții cu insuficiență hepatică moderată (scorul Child-Pugh de 7 - 9)

vor fi tratați cu precauție fără a depăși 5 mg o dată pe zi.

Inhibitori potenți ai citocromilor P450 3A4

Doza maximă de solifenacinum succinat se limitează la 5 mg pe zi în cazul tratamentului simultan cu ketoconazol sau alți inhibitori potenți ai CYP3A4 în doze terapeutice, de exemplu ritonavir, nelfinavir, itraconazol.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Efectul maxim al solifenacinum succinat poate fi determinat după cel puțin 4 săptămâni.

Rezultatele studiilor clinice au arătat un raport favorabil de eficacitate și tolerabilitate pentru Solifenacinum atât în tratamentul pe termen scurt, cât și în tratamentul de lungă durată, (ref Con Keller, LindaCardozo, Christopher Chapple, Francois Haab, Arwin Ridder: **Improved Quality of life in patients with overactive bladder symptoms treated with solifenacin, 2005 BJU International/95, 81 - 85.**)

VI. Criterii de excludere din tratament:

- Contraindicații

Solifenacinum este contraindicat la

- Pacienții cu retenție urinară, tulburări severe gastro-intestinale (incluzând megacolonul toxic), miastenia gravis, glaucomul cu unghi îngust și la pacienți cu risc pentru afecțiunile de mai sus.

- Pacienți cu hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții medicamentului.

- Pacienți sub hemodializă

- Pacienți cu insuficiență hepatică severă

Pacienți cu insuficiență renală severă sau cu insuficiență hepatică moderată, aflați în tratament cu un inhibitor potent ai CYP3A4, de exemplu: ketoconazol

- Reacții adverse

Ca urmare a efectului farmacologic al solifenacinului, acesta poate produce reacții adverse anticolinergice, în general ușoare până la moderate. Frecvența reacțiilor adverse anticolinergice este dependentă de doză.

Cea mai frecventă reacție adversă raportată este uscăciunea gurii. Acesta a apărut la 11% din pacienții tratați cu 5 mg o dată pe zi și la 22% din pacienții tratați cu 10 mg o dată pe zi, comparativ cu 4% în cazul pacienților tratați cu placebo. Severitatea reacției a fost în general ușoară și nu a dus decât ocazional la oprirea tratamentului. În general, complianța la tratament a fost foarte mare (aproximativ 99%) și aproximativ 90% din pacienții tratați cu Vesicare au încheiat perioada de 12 săptămâni de tratament incluse în studiu.

Tabelul de mai jos indică informațiile obținute cu solifenacinum succinat în studii clinice.

Clasificarea MedDRA pe sisteme și organe	Comune > 1/100, < 1/10	Neobișnuite > 1/1000, < 1/100	Rare > 1/10000, < 1/1000
Gastro-intestinale	Constipație Greață Dispepsie Durere abdominală	Reflux gastro-esofagian Uscăciunea gâtului	Obstrucția colonului Impastarea fecalelor
Infecții și infestări		Infecții de tract urinar Cistite	
Sistem nervos		Somnolență Disgeuzie	
Tulburări oculare	Vedere încețoșată	Uscăciune oculară	
Tulburări generale și la locul de administrare		Oboseală Edemul membrului inferior	
Tulburări toracice, respiratorii și mediastinale		Uscăciune nazală	
Tulburări dermatologice și subcutanate		Piele uscată	

Tulburări renale și urinare		Dificultăți micționale	Retenție urinară
------------------------------------	--	------------------------	------------------

Pe parcursul dezvoltării clinice nu au fost observate reacții alergice. Totuși, apariția reacțiilor alergice nu poate fi exclusă.

- Co-morbidități

Atenționări și precauții speciale

Înainte de începerea tratamentului cu solifenacinum succinat, trebuie evaluate alte cauze ale micțiunilor frecvente (insuficiență cardiacă sau afecțiune renală). În cazul infecției urinare, se va iniția un tratament antibacterian adecvat.

Solifenacinum succinat se administrează cu precauție la pacienții cu:

- risc crescut de retenție urinară prin obstrucție subvezicală semnificativă clinic.
- tulburări obstructive gastro-intestinale.
- risc de motilitate gastro-intestinală scăzută.
- insuficiență renală severă (clearance al creatininei \leq 30 ml/min), dozele nu vor depăși 5 mg la acești pacienți.
- insuficiență hepatică moderată (scorul Child-Pugh de 7 la 9), dozele nu vor depăși 5 mg la acești pacienți.
- administrarea concomitentă a unui inhibitor potent al CYP3A4, de exemplu ketoconazol.
- hernie hiatală/reflux gastroesofagian, pacienți sub tratament cu medicamente care exacerbează esofagita (cum ar fi bifosfonați).
- neuropatie autonomă.

Siguranța și eficacitatea nu au fost încă stabilite la pacienți cu etiologie neurogenică a hiperactivității detrusorului.

Pacienților cu probleme de intoleranță ereditară la galactoză, deficit de Lapp lactază sau tulburări în absorbția glucozei-galactozei nu li se va indica acest produs.

Efectul maxim al solifenacinum succinat poate fi determinat după cel puțin 4 săptămâni.

Sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date disponibile de la femei însărcinate în timpul tratamentului cu solifenacinum. Studiile la animale nu indică efecte directe nocive asupra fertilității, dezvoltării embrionare și fetale sau asupra nașterii. Riscul potențial la om este necunoscut. Ca urmare, se recomandă precauție în administrarea la gravide.

Alăptare

Nu există date despre excreția Solifenacinului în laptele matern. La șoareci, solifenacinum și/sau metaboliții săi au fost excretați în lapte, determinând o incapacitate de a supraviețui dependentă de doză. Ca urmare, utilizarea solifenacinum succinat se evită în timpul alăptării.

- Non-respondenți

Nu există date clinice.

- Non-complianți

În general, complianța la tratament a fost foarte mare (aproximativ 99%) și aproximativ 90% din pacienții tratați cu Vesicare au încheiat perioada de 12 săptămâni de tratament incluse în studiu.

Referință: Rezumatul Caracteristicilor Produsului Vesicare 5 mg și 10 mg

VII. Prescriptori

Medicii specialiști ginecologi, urologi și uroginecologi cu respectarea protocolului actual, iar la recomandarea acestora pot continua prescripția și medicii de familie pentru perioada stabilită de către medicul specialist.

DCI: TOLTERODINUM/SOLIFENACINUM SUCCINAT

Indicații

Tolterodina și **Solifenacin** fac parte din arsenalul terapeutic de primă linie, folosit în tratamentul medicamentos în caz de **vezică urinară hiperactivă** cu simptome de **incontinență urinară, frecvență crescută a micțiunilor și incontinență prin imperiozitate**. De asemenea sunt indicate ca și terapie complementară în tratamentul vezicii neurologice și enurezis nocturn.

Tratament

Doze

• Tolterodinum

Pentru comprimatele cu eliberare rapidă se administrează oral 2 mg de două ori pe zi. Doza poate fi redusă la 1 mg de două ori pe zi funcție de răspunsul individual și toleranță. Pentru capsulele cu eliberare prelungită se administrează oral 4 mg o dată pe zi, doză ce poate fi redusă la 2 mg o dată pe zi. Capsulele se înghit întregi asociate cu lichide. În caz de reducere semnificativă a funcției renale sau hepatice nu se administrează mai mult de 1 mg de două ori pe zi în cazul comprimatelor cu eliberare rapidă și nu mai mult de 2 mg o dată pe zi pentru capsulele cu eliberare prelungită.

• Solifenacinum

Doza zilnică recomandată este de 5 mg/zi. Dacă această doză este bine tolerată, aceasta poate fi crescută până la 10 mg/zi. Comprimatele de solifenacin se înghit întregi, asociate cu lichide. Pentru pacienții cu insuficiență renală sau hepatică, doza zilnică nu trebuie să depășească 5 mg/zi.

DCI: PASIREOTIDUM

Indicația:

Tratamentul pacienților adulți cu boală Cushing pentru care o intervenție chirurgicală nu constituie o opțiune terapeutică, sau la care intervenția chirurgicală a eșuat.

Boala Cushing este o afecțiune rară, caracterizată prin hipercortizolism cronic, datorat unui adenom hipofizar corticotrop hipersecretant de ACTH (hormon adrenocorticotrop). Boala Cushing se asociază cu o scădere importantă a calității vieții pacienților, cu o morbiditate crescută (obezitate centrală, boală cardiovasculară și hipertensiune arterială, dislipidemie, rezistență la insulină, diabet zaharat, osteoporoză și risc crescut de fracturi osteoporotice etc.), precum și cu o mortalitate de patru ori mai mare comparativ cu populația normală.

I. Criterii de includere în tratamentul cu Pasireotid:

Pacienți adulți (≥ 18 ani) cu boala Cushing activă, în oricare din următoarele situații:

- Persistența sau recidiva bolii după intervenția chirurgicală (hipofizectomie)
- Intervenția chirurgicală nu constituie o opțiune terapeutică.

II. Boala Cushing activă este documentată prin:

- Simptomatologia clinică specifică (redistribuire centripetă a adipozității, hipertensiune arterială, facies pletoric, striuri violacei, hirsutism, sindrom hemoragipar, depresie, tulburări menstruale la femei, disfuncție erectilă la bărbați, infertilitate, miopatie proximală, osteoporoză și risc de fracturi de fragilitate, modificări ale homeostatului glicemic, litiază renală etc.).

- Valori crescute ale cortisolului plasmatic/cortisolului liber urinar (cel puțin două măsurători).

- Pierderea ritmului circadian de secreție al glucocorticoizilor (verificat prin dozarea de cortisol salivar și/sau seric matinal, 8 - 9 a.m. și nocturn, ora 23:00).

- Testul de inhibiție cu Dexametazonă 1 mg overnight sau cu Dexametazonă în doză mică: 2 mg x 2 zile cu lipsa supresiei cortisolului plasmatic sub 1,8 $\mu\text{g/dl}$ (50 nmol/l).

- Valori ale ACTH-ului plasmatic, recoltat matinal, ora 8 - 9 a.m., peste limita superioară a normalului.

- Testul de inhibiție cu Dexametazonă în doză mare: 8 mg x 2 zile, cu supresia cortisolului plasmatic peste 50% din valoarea inițială.

- La pacienții care au fost supuși hipofizectomiei, examen histopatologic pozitiv pentru adenomul hipofizar corticotrop, secretant de ACTH.

- În cazul în care este relevant, se pot efectua înainte de inițierea terapiei cu Pasireotidum și examene imagistice: RMN sau CT hipofizar.

Confirmarea diagnosticului pozitiv se recomandă a fi făcută de către endocrinolog, într-un centru universitar de endocrinologie specializat.

III. Înaintea inițierii terapiei cu pasireotid se recomandă efectuarea următoarelor investigații suplimentare (care vor fi utile în monitorizarea evoluției pacientului în tratament cu Pasireotidum):

- Evaluarea status-ului glicemic: glicemia a jeun și hemoglobina glicozilată (HbA1c).
- Enzimele hepatice: TGO, TGP.
- Ecografia de colecist.
- Consultul cardiologic și EKG.
- Evaluarea funcției adenohipofizare (TSH/T4 liber, GH/IGF1), în special în cazul pacienților cu boala Cushing care au fost supuși chirurgiei transsfenoidale și/sau iradierii hipofizare.

IV. Contraindicații pentru includere în tratamentul cu Pasireotidum:

- Pacienți cu boală Cushing care au indicație de intervenție chirurgicală.
- Pacienți cu insuficiență hepatică severă.
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

V. Posologie/Recomandări privind administrarea de Pasireotidum

- Doza inițială recomandată de Pasireotidum este de 0,6 mg, administrată prin injecție subcutanată, de două ori pe zi.
- Rezolvarea reacțiilor adverse suspectate în orice moment în timpul tratamentului poate necesita o reducere temporară a dozei de Pasireotidum. Se recomandă reducerea treptată a dozei cu câte 0,3 mg, de două ori pe zi.
- Tratamentul trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.
- Pasireotidum va fi administrat subcutanat prin autoinjectare. Pacienții trebuie să primească instrucțiuni de la medic sau de la personalul medical avizat privind modul de injectare subcutanată a Pasireotidum.

VI. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu Pasireotidum

1. La două luni de la începerea administrării tratamentului cu Pasireotidum, pacienții trebuie evaluați pentru a se identifica beneficiul terapeutic, prin:

- Examen clinic
- Măsurarea cortizolului urinar liber/plasmatic. Pacienții care prezintă o reducere semnificativă a concentrațiilor de cortizol liber urinar/plasmatic trebuie să continue administrarea de Pasireotidum atâta timp cât se menține beneficiul terapeutic. Poate fi avută în vedere o creștere a dozei până la 0,9 mg, sc de două ori pe zi, în funcție de răspunsul la tratament, atâta timp cât doza de 0,6 mg a fost bine tolerată de pacient. Pacienții care nu au răspuns la administrarea Pasireotidum, după două luni de tratament, trebuie avuți în vedere pentru întreruperea tratamentului.

2. Ulterior răspunsul terapeutic se va evalua la fiecare 3 luni de tratament, prin:

- Examen clinic
- Determinarea cortizolului liber urinar/plasmatic
- Dozarea ACTH
- Examene imagistice numai dacă sunt considerate relevante (RMN sau CT)

VII. Monitorizarea posibilelor reacții adverse ale terapiei cu Pasireotidum:

1. Monitorizarea metabolismului glucozei:

- Monitorizarea glicemiei a jeun și a hemoglobinei A1c în timpul tratamentului trebuie să respecte reguli stricte. La pacienții cu diabet zaharat necontrolat, terapia antidiabetică trebuie inițiată înaintea începerii tratamentului cu Pasireotid.

Determinarea glicemiei trebuie să fie efectuată în fiecare săptămână în primele două până la trei luni de tratament cu Pasireotidum și ulterior, periodic, după cum se impune în funcție de evoluția individuală a pacienților. Suplimentar, trebuie efectuată monitorizarea glicemiei a jeun la 4 săptămâni și a HbA1c la 3 luni de la oprirea tratamentului cu Pasireotid.

- Dacă apare hiperglicemie la un pacient tratat cu Pasireotidum, se recomandă inițierea sau ajustarea tratamentului antidiabetic. Dacă hiperglicemia necontrolată persistă în ciuda terapiei antidiabetice adecvate, doza de Pasireotidum trebuie redusă sau tratamentul cu Pasireotidum trebuie întrerupt.

2. Monitorizarea funcției cardiace pentru riscul de bradicardie și a alungirii intervalului QT:

- Pacienții cu afecțiuni cardiace și/sau factori de risc pentru bradicardie trebuie atent monitorizați.

- Repetarea periodică a EKG în timpul tratamentului cu Pasireotidum la pacienții cu risc de a dezvolta alungirea intervalului QT (insuficiența cardiacă congestivă, angina instabilă, terapie anti-aritmică, hipokaliemie, hipomagneziemie etc.).

3. Evaluarea funcției hepatice: transaminaze (ALT, AST), bilirubina, fosfataza alcalină

Testele hepatice trebuie efectuate după primele 2 săptămâni de tratament, apoi lunar pentru 3 luni și apoi la 6 luni. Creșteri importante ale ALT (3 - 5 ori peste limita superioară a normalului) impun repetarea testelor săptămânal sau chiar la 48 de ore, și în cazul confirmării creșterii acestora se impune oprirea tratamentului cu Pasireotidum pentru elucidarea cauzei afectării hepatice.

4. Riscul de litiază biliară: ecografia de colecist trebuie repetată la 6 - 12 luni în timpul tratamentului.

5. Monitorizarea funcției adenohipofizare: se efectuează periodic în timpul tratamentului atunci când evoluția clinică o impune, în special în cazul pacienților cu boală Cushing care au fost supuși chirurgiei transsfenoidale și/sau iradierii hipofizare.

VIII. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Progresia bolii sau pierderea răspunsului terapeutic conform criteriilor de monitorizare a eficacității
- Reacții adverse severe (ex. Hiperglicemie necontrolată în ciuda tuturor măsurilor terapeutice recomandate)
- Lipsa de complianță a pacientului la terapie/monitorizare a evoluției sub tratament
- Lipsa de răspuns după două luni de tratament

IX. Prescriptori: Medicii din specialitatea endocrinologie.

DCI: CINACALCET HIDROCLORID

Indicații

Cinacalcet hidrocloreid este recomandat în BCR stadiul 5 dializă, ca terapie de linia a treia a hiperparatiroidismului sever, în cazuri selecționate:

1. iPTH peste 300 pg/mL (peste 5 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) la două determinări consecutive în interval de 3 luni;
2. absența corectării iPTH sub tratamentul cu calcitriolum/alfacalcidolum sau imposibilitatea continuării terapiei cu aceștia datorită hipercalcemiei (calcemie totală corectată > 10.2 mg/dL) și hiperfosfatemiei (> 5.5 mg/dL) recurente chiar după reducerea calciului în dializant, optimizarea terapiei de reducere a fosfatemiei și reducerea dozelor;
3. calcemie totală corectată $\geq 8,4$ mg/dL;
4. aluminemie < 20 $\mu\text{g/L}$ sau între 20 - 60 $\mu\text{g/L}$, dacă testul la desferioxamină este negativ.

Tratament

Ținta tratamentului

Controlul hiperparatiroidismului sever (vezi mai sus) și a valorilor calciului și fosfaților serici (vezi mai sus).

Doze

Doza de inițiere: 30 mg, o dată pe zi, pe cale orală, în timpul meselor sau imediat după masă.

Doza de întreținere: între 30 - 180 mg/zi și trebuie individualizată (uzual 60 - 90 mg/zi).

Ajustarea dozei: se face la 2 - 4 săptămâni prin creșterea secvențială a dozei cu câte 30 mg până la atingerea valorilor recomandate ale iPTH (150 - 300 pg/mL), fără apariția hipocalcemiei: 30 mg/zi \rightarrow 30 mg x 2/zi \rightarrow 90 mg/zi \rightarrow 60 mg x 2/zi \rightarrow > 90 mg x 2/zi, în funcție de:

1. în funcție de calcemie (clinic și paraclinic):
 - a. calcemie totală corectată > 8,4 mg/dL - doza de cinacalcet este menținută sau crescută pentru a atinge obiectivul terapeutic de reducere a iPTH;
 - b. calcemie totală corectată între 7,5 - 8,4 mg/dL și/sau apariția semnelor clinice de hipocalcemie - se reduce doza cinacalcet cu 30 mg/zi, se adaugă sau se cresc dozele sărurilor de calciu, se crește concentrația calciului în dializant la 3,5 mEq/L (1,75 mmol/L), se adaugă sau se cresc dozele derivaților vitaminei D (dacă fosfatemia este < 5,5 mg/dL și produsul fosfo-calcic < 55 mg^2/dL^2). Dacă persistă

semnele clinice de hipocalcemie și reducerea calcemiei totale corectate după aceste măsuri terapeutice, va fi întreruptă temporar administrarea cinacalcet;

c. calcemie totală corectată sub 7,5 mg/dL - se întrerupe temporar administrarea cinacalcet. După creșterea calcemiei > 8,4 mg/dL și dispariția semnelor clinice de hipocalcemie, administrarea cinacalcet poate fi reluată cu doza imediat inferioară celei pe care o urma bolnavul în momentul incidentului.

2. în funcție de nivelul iPTH seric:

a. între 150 - 300 pg/mL - se menține aceeași doză;

b. peste 300 pg/mL - se crește doza cinacalcet treptat, cu câte 30 mg/zi la 2 - 4 săptămâni interval, până la atingerea obiectivului terapeutic, fără apariția hipocalcemiei;

c. sub 150 pg/mL - se întrerupe administrarea cinacalcet.

Întreruperea administrării

Este recomandată în caz de:

1. Hipocalcemie (calcemia totală corectată sub 7,5 mg/dL).

2. Hipocalcemie (calcemie totală corectată între 7,5 - 8,4 mg/dL) cu semne clinice persistente de hipocalcemie.

3. iPTH sub 150 pg/mL.

4. Neresponsivitate la cinacalcet:

a. persistența iPTH peste 500 - 800 pg/mL (peste 8 - 12 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) după ajustarea corectă a dozelor de cinacalcet și utilizarea adecvată a celorlalte mijloace terapeutice recomandate;

b. apariția complicațiilor clinice ale hiperparatiroidismului sever (calcifilaxie, fracturi în os patologic, ruptura tendonului mușchiului cvadriceps, calcificări metastatice).

Monitorizare

1. Calcemie (calciu ionic seric măsurat direct cu electrod specific sau calcemia totală corectată) - săptămânal în fazele de inițiere și ajustare a dozei, apoi lunar;

2. Fosfatemie și produs fosfo-calcic - săptămânal în fazele de inițiere și ajustare a dozei, apoi lunar;

3. iPTH - lunar în fazele de inițiere și ajustare a dozei, apoi trimestrial;

4. Aluminemie - anual.

Prescriptori

Prescrierea și monitorizarea tratamentului cu cinacalcet hidrocloric va fi efectuată de către medicii nefrologi, cu aprobarea comisiilor CNAS. Bolnavilor dializați nu li se pot prescrie și elibera rețete prin farmacii cu circuit deschis pentru

cinacalcet hidrocloric, deoarece tratamentul tulburărilor metabolismului mineral este inclus în serviciul de dializă.

DCI: CETRORELIXUM

I. Definiția afecțiunii:

Infertilitate: absența concepției după un an de raporturi sexuale neprotejate.

Această limită se bazează pe constatarea faptului că rata fecundității lunare în populația generală este de 15 - 20%, iar în decursul unui an se așteaptă ca 86 - 94% dintre cupluri să obțină o sarcină.

Indicații ale stimulației ovariene în infertilitate:

1. Disfuncții ovulatorii:

- Oligoovulația (ovulații rare, neregulate)
- Anovulația (ovulație absentă, inclusiv boala ovarului polichistic)
- Deficiențe ale fazei luteale

2. Infertilitate de cauză neexplicată

3. Stimularea dezvoltării foliculare la femei cu deficit sever de FSH și LH.

Administrarea concomitentă de FSH și LH, tratament de primă intenție.

CLASIFICAREA DISFUNCȚIILOR OVULATORII (OMS)

OMS Grup I: Disfuncții hipotalamo-hipofizare, amenoree, fără producție de estrogeni endogeni.

Nivel de prolactină normal. Nivel

FSH scăzut, nivel LH scăzut (hipogonadism hipogonadotrop)

Indicație terapeutică: administrarea de primă intenție de FSH și LH

OMS Grup II: Disfuncții hipotalamo-hipofizare, disfuncții ale ciclului menstrual, deficiențe ale fazei luteale. Producție endogenă de estrogeni adecvată. Nivel de prolactină normal. Nivele de FSH normal sau scăzut.

II. Stadializarea afecțiunii:

Afecțiune cronică

Indicațiile tratamentului:

Prevenirea ovulației premature la pacientele aflate în perioada stimulării ovariene.

III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.).

- Vârstă: minimă 18 ani
- Sex: feminin

Parametri clinico-paraclinici:

- Absența afecțiunilor care contraindică sarcina
- Absența infecțiilor genitale acute în momentul începerii tratamentului
- Frotiu PapaNicolau - normal
- Culturi sterile din col și sperma partenerului
- Uter și cel puțin o trompă permeabile
- FSH bazal < 10 ml/ml
- Minim 1 mil. de spermatozoizi mobili

IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Cetrorelixum 0,25 mg se administrează injectabil subcutanat în peretele abdominal inferior.

Prima administrare de cetrorelixum 0,25 mg trebuie efectuată sub supravegherea unui medic și în condiții ce permit instituirea de urgență a tratamentului în cazul apariției reacțiilor alergice/pseudoalergice. Următoarea injecție poate fi autoadministrată dacă pacienta este avertizată asupra semnelor și simptomelor care pot indica hipersensibilitatea, consecințele acestora și necesitatea unei intervenții medicale imediate.

Conținutul unui flacon (0,25 mg cetrorelixum) se administrează injectabil o dată pe zi, la interval de 24 ore, fie dimineața, fie seara. După prima administrare se recomandă ținerea sub observație a pacientei timp de 30 minute pentru siguranța că nu apar reacții alergice/pseudoalergice. Măsurile de tratament în cazul unor astfel de situații trebuie să fie disponibile urgent.

Administrarea matinală: Tratamentul cu cetrorelixum 0,25 mg trebuie început în ziua a 5-a sau a 6-a a stimulării ovariene (aproximativ la 96 până la 120 ore după inițierea stimulării ovariene) cu gonadotrofine urinare sau recombinante și se continuă pe tot parcursul tratamentului cu gonadotrofine inclusiv în ziua de inducere a ovulației.

Administrarea de seară: Tratamentul cu cetrorelixum 0,25 mg trebuie început în ziua a 5-a a stimulării ovariene (aproximativ la 96 ore până la 108 ore după inițierea stimulării ovariene) cu gonadotrofine urinare sau recombinante și se continuă pe tot parcursul tratamentului cu gonadotrofine până în seara precedentă zilei de inducere a ovulației.

Numărul de cicluri de tratament este variabil în funcție de răspunsul individual la tratament al pacientei.

SCHEMA DE TRATAMENT CU ANTAGONIȘTI GnRH (CETRORELIXUM):**1. Administrare de FSH 150 UI în zilele: 2, 3, 4, 5, 6 ale ciclului**

2. Administrare de antagonist GnRH (Cetrorelixum): 0,25 mg în ziua 5 sau 6 a ciclului (în funcție de ora administrării)

3. Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 7 a ciclului (endometru trilaminar 8 mm, foliculul dominant ~ 14 mm)

4. Administrare de FSH 225 UI și 0,25 mg Cetrorelixum/zi în zilele (5), 6, 7, 8, 9 ale ciclului

5. Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 10 a ciclului (endometru trilaminar 10 mm, foliculul dominant > 17 mm)

6. Administrare hCG 10000 UI în ziua a 10-a a ciclului

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Parametrii clinici:

Evaluarea cuplului:

a. Anamneza ambilor parteneri:

1. Vârstă, greutate, stare civilă, durata infertilității, metode de contracepție utilizate și durata de timp, stil de viață (fumat, consum de alcool, medicamente, droguri, cure de slăbire), obiceiuri alimentare, condiție fizică, animale de casă, riscuri legate de profesie, expunere la radiații sau toxice, traume, stres.

2. Antecedente medicale familiale: afecțiuni genetice, afecțiuni maligne.

3. Antecedente medicale personale: sarcini anterioare și evoluția lor (antecedente obstetricale: sepsis puerperal, avorturi repetate), antecedente genitale: infecții pelvine, BTS, dismenoree, antecedente genitale chirurgicale), caracteristicile ciclului menstrual, aspecte ale vieții sexuale (disfuncții sexuale: dispareunie, vaginism), factori cervicali: secreție de mucus, conizație, electrocauterizare), factori endocrini: pattern menstrual, hirsutism, galactoree etc.), alergii, boli cu transmitere sexuală, boli cronice sau maligne, antecedente chirurgicale, ectopie testiculară, varicocel, boli infecțioase și vaccinări.

4. Anamneză specifică partenerului masculin: ocupația (sedentarism, iradiere, mediu toxic), infecții (orhite, epididimite, tuberculoză, boli venerice), consum de medicamente (chimioterapie, antihipertensive, sulfasalazină, alcool, nicotină), funcția sexuală (frecvența coitului, erecție/ejaculare)

b. Depistarea factorilor de risc care reduc șansele de succes ale tratamentului

c. Depistarea apariției situațiilor care pot afecta negativ utilizarea unei anumite scheme de tratament

Parametrii paraclinici:

1. Investigații paraclinice ce trebuie efectuate înaintea începerii tratamentului:

INVESTIGAREA PARTENERULUI FEMININ

A. Investigații generale:

Examen clinic general: înălțime, greutate, palpare sâni, palpare abdomen, examenul pelvisului

Hemoleucogramă

Grupa sanguină

Screening pentru Hepatita B și HIV

Frotiu cervico-vaginal

Mamografie după vârsta de 35 - 40 ani

Testarea imunității la rubeolă, eventual varicelă

Profil hormonal bazal: FSH, Estradiol în ziua a 3-a a ciclului

Monitorizarea ovulației

Ecografie genitală

B. Investigații suplimentare în funcție de patologia individuală:

Analize hormonale: TSH, Prolactina, LH, Progesteron, Androgeni, Inhibina B

Testări: Chlamydia, Mycoplasme, Toxoplasma, Listeria

Histerosalpingografia

Laparoscopie

Investigații imunologice

Investigații genetice

Biopsie de endometru în ziua 21 a ciclului

Teste pentru detectarea anticorpilor antispermatici în sânge sau secreție vaginală

INVESTIGAREA PARTENERULUI MASCULIN

MONITORIZAREA DIN TIMPUL TRATAMENTULUI:

A. Ecografie transvaginală

Periodicitate: în ziua 2, 7, 10, 14 a ciclului

Se recomandă monitorizare ecografică zilnică la un diametru al foliculului > 14 mm.

- Când foliculul dominant are un diametru egal sau mai mare de 17 mm se administrează hCG sau r- hCG, pentru declanșarea ovulației
- Se recomandă raport sexual a doua zi după administrarea de hCG

* Ecografia transvaginală este suficientă pentru luarea deciziilor legate de schemele de tratament în 88% din cazuri

Se urmărește ecografic:

- a. evaluarea dezvoltării endometrului (se estimează o grosime minimă de 8 mm la momentul ovulației)
- b. evaluarea numărului și mărimii foliculilor ovarieni

2. Analize hormonale:

- Dozare de Estradiol în ziua 2, 7 și 14: se estimează 150 - 200 pg/ml pentru un folicul evolutiv
- Dozare de Progesteron în ziua 21 - 23: nivelul ideal < 1 ng/ml (1650 - 3300 pmol/l)

Analize hormonale suplimentare:

- Determinarea pick-ului de LH seric/urinar în ziua 8 - 9 (dacă LH > 10 UI/l șansa de succes este redusă)
- Temperatura bazală

EVALUAREA RISCULUI DE SINDROM DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:

Estradiolul plasmatic

normal > 1100 pmol/l (250 - 300 pg/ml)

dacă > 3000 pmol/l (> 900 pg/ml) există **risc de hiperstimulare**

Prezența mai mult de 3 foliculi preovulatori cu dimensiuni de peste 14 mm diametru.

SCĂDEREA RISCULUI DE SINDROM DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:

- reducerea dozei de FSH
- amânarea administrării de hCG (coasting)
- anularea ciclului înainte de administrarea de hCG, dacă există peste 3 foliculi cu diametru mai mare de 16 mm sau peste 6 foliculi cu diametru mai mare de 13 mm, sau dacă nivelul estradiolului este > 3000 pg/ml, (sau se recomandă înlocuirea hCG cu Progesteron pentru susținerea luteală)
- se poate face reducere foliculară

EVALUAREA FORMELOR CLINICE ALE SINDROMULUI DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:

Debut: imediat postovulator

Forma ușoară:

- discomfort abdominal
- creștere în greutate
- distensie abdominală ușoară
- ovare de 5 - 8 cm diametru

Conduita terapeutică:

- tratament conservator, simptomatic, ambulator
- hidratare, măsurarea greutății și urmărirea diurezei
- evitarea eforturilor și a raportului sexual
- administrare de analgetice orale

Forma medie:

- greață, vomă, durere abdominală
- dispnee
- distensie abdominală, ascită moderată
- ovare < 12 cm diametru

Conduita terapeutică:

- tratament conservator, simptomatic, ambulator
- hidratare, măsurarea greutății și urmărirea diurezei
- evitarea eforturilor și a raportului sexual
- administrare de analgetice orale

Forma severă:

- ascită, hidrotorax, distensie abdominală marcată
- hemoconcentrație, hipovolemie, oligurie
- insuficiență renală, tromboembolism, ruptură ovariană

Conduita terapeutică:

- spitalizare, monitorizare clinică și paraclinică
- reechilibrare hidroelectrolitică
- administrare de albumină și heparină
- prudență deosebită în administrarea de diuretice
- paracenteză, toracocenteză

3. Criterii de eficiență a tratamentului (criterii de maturare foliculară):

Foliculul dominant > 17 mm sau 2 - 3 foliculi > 15 mm

Estradiol > 150 pg/ml/folicul

4. Factori de risc:

- vârstă tânără
- masă corporală redusă
- sindromul ovarelor polichistice

- valoare mare sau rapid crescătoare a estradiolului > 2500 pg/ml
- dezvoltarea a numeroși foliculi intermediari cu dimensiuni de 10 - 14 mm
- antecedente de Sindrom de Hiperstimulare Ovariană

VI. Criterii de excludere din tratament:

1. Reacții adverse:

Hipersensibilitate la substanța activă sau orice analog structural de GnRH, hormoni peptidici sau oricare dintre excipienți

Sindrom de Hiperstimulare Ovariană

2. Co-morbidități: Paciente cu afecțiuni renale sau hepatice moderate sau severe

3. Sarcina și alăptarea

4. Menopauza

VII. Reluare tratament (condiții) - doar pentru afecțiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată

În cazul lipsei de răspuns la tratamentul cu gonadotropi sau a unui răspuns excesiv sau a întreruperii tratamentului de către medicul specialist în cazul apariției unei reacții adverse, tratamentul cu cetrorelixum este reluat la următorul ciclu de tratament în aceleași condiții de prescriere.

Numărul de cicluri de tratament este stabilit de către medicul specialist în funcție de răspunsul individual al pacientei.

VIII. Prescriptori:

Medici din specialitatea obstetrică - ginecologie și

endocrinologie.

DCI: PROTOCOL TERAPEUTIC IN ACROMEGALIE SI GIGANTISM

I. Criterii de diagnostic:

1. examen clinic endocrinologic: manifestari clinice tipice de acromegalie si/ sau afectiuni asociate: hiperhidroza, artralгии, astenie, cefalee, extremități în curs de lărgire; hipertensiune arteriala, diabet zaharat, sindrom de apnee în somn, sindrom de tunel carpian; semne date de expansiunea tumorii hipofizare: sindrom neurooftalmic, cefalee, semne de insuficiență hipofizară etc.
2. determinarea hormonului de creștere (GH) în cursul probei de toleranță orală la glucoză (OGTT) sau GH seric bazal, minim 4 determinari la interval de 4 ore (la pacientii diabetici)
3. determinarea insulin-like growth factor (IGF1) cu referință față de grupele de vârstă și sex din România.
4. imagistica – ideal rezonanța magnetică nucleară (RMN), sau tomografie computerizată (CT) hipofizara, sau de regiunea suspectată de tumoră secretanta de GH/ GHRH, preferabil cu substanta de contrast.
5. Examen histopatologic ± imunohistotochimie.

Diagnosticul pozitiv de acromegalie activă se pune pe baza semnelor clinice și se certifică prin GH nesupresibil sub 1 ng/ml în cursul OGTT si IGF1 crescut pentru vârstă și sex (vezi punctul 3 anterior). În cazul pacientilor cu diabet zaharat, în loc de OGTT se calculeaza media/24h a GH bazal; o valoare peste 2,5 ng/ml confirma acromegalia activa cu risc crescut pentru complicatii.

Aceste cut-off-uri nu se aplica la pacientii cu varsta sub 18 ani, la care rezultatele se vor interpreta în functie de stadiul pubertar, varsta si sex.

Exista si cazuri de acromegalie cu discordanta între GH si IGF1, ceea ce nu exclude tratamentul bolii.

Diagnosticul etiologic se face prin imagistica tumorii hipofizare sau extrahipofizare, care în majoritatea cazurilor este un macroadenom hipofizar (diametru >1cm), rareori un microadenom.

Diagnosticul de certitudine este cel histopatologic, cu imunohistochimia care evidențiază celulele somatotrope.

II. Tratament

Obiective:

- a. înlăturarea tumorii,
- b. inhibarea hipersecreției de GH și normalizarea nivelurilor IGF-1,
- c. prevenirea sau corectarea complicațiilor pentru a asigura o durată de viață egală cu a populației generale.

Metode terapeutice:

1. chirurgia tumorii hipofizare
2. tratamentul medicamentos (de scădere a secreției de GH, de scădere a IGF1)
3. radioterapia hipofizara

1. Chirurgia hipofizara transsfenoidală este tratamentul de elecție pentru:

- microadenomele și macroadenomele hipofizare secretante de GH neinvazive (fără extensie în sinusul cavernos sau osoasă), cu diametrul maxim sub 2 cm
- atunci când tumora determină simptome compresive, în absența contraindicațiilor.

În cazul tumorilor de peste 2 cm, inclusiv celor cu extensie paraselară, a căror evoluție locală sau a căror secreție nu poate fi controlată medicamentos, reducerea volumului tumoral prin chirurgie hipofizara reprezintă o măsură necesară pentru controlul adecvat al bolii.

Chirurgia transsfenoidală poate fi repetată la pacientul cu rest tumoral intraselar.

Complicațiile chirurgiei transsfenoidale sunt rare și cuprind: fistula cu scurgere de lichid cefalorahidian, pareza oculomotorie tranzitorie, deteriorarea câmpului vizual, afectarea arterei carotide și epistaxisul (apar la mai puțin de 1% dintre pacienți).

Contraindicațiile chirurgiei sunt cardiomiopatia severă cu insuficiență cardiacă, boala respiratorie severă sau alte afecțiuni cu risc anestezic/chirurgical crescut.

Chirurgia transfrontală este foarte rar indicată.

2. Tratamentul medicamentos reprezintă prima sau a doua linie de intervenție terapeutică:

a) **Agonistii dopaminergici** (Bromocriptina, Cabergolina). Monoterapia cu Cabergolina s-a dovedit a fi eficace la mai puțin de 10% dintre pacienți. Indicații:

- când pacientul preferă medicația orală
- la pacienți cu niveluri mult crescute ale prolactinei și/sau niveluri GH și IGF-1 modest crescute
- ca terapie adițională la pacienții parțial responsivi la o doză maximală de analogi de somatostatin sau combinație analog de somatostatin și Pegvisomant sau Pegvisomant în doza maximală
- doza de Cabergolina recomandată: 2-4 mg/săptămână.

Există dovezi că tratamentul cu doze mari de cabergolină pe perioade lungi de timp sunt asociate cu apariția disfuncțiilor valvulare cardiace. Deși la pacienții care primesc dozele convenționale din tumorile hipofizare nu s-au găsit valvulopatii, se recomandă ca pacienții care primesc Cabergolina pe o perioadă mai mare de 5 ani să fie monitorizați ecocardiografic anual prin efectuarea de ecocardiografie.

b) Analogii de somatostatin (octreotid, lanreotid, pasireotid)- se leagă de receptorii de somatostatin, având efect antisecretor pentru GH și de reducere a volumului tumoral. Octreotidul și Lanreotidul par a fi echivalenți din punctul de vedere al controlului simptomatologiei și al scăderii hipersecreției de GH.

Efecte adverse: abdominale în primele luni de tratament. Frecvent apar mulți calculi biliari mici și namol biliar, dar rar se produce colecistită. Scăderea secreției de insulină cu agravarea diabetului poate surveni la unii dintre pacienți. Au existat câteva cazuri de pancreatită. La analogii de somatostatin de generația a II-a (Pasireotid), modificările metabolismului glucidic sunt mai frecvente și mai severe.

c) **Antagonistul receptorului de GH (Pegvisomant)** – este indicat în tratamentul pacienților adulți cu acromegalie, care au răspuns insuficient la metodele chirurgicale și/sau radioterapeutice și la care tratamentul adecvat cu analogi de somatostatină nu a dus la normalizarea concentrației de IGF-I sau nu a fost tolerat.

Poate fi administrat în monoterapie sau în combinație cu un agonist de somatostatin și/sau Cabergolina.

Efecte adverse: anomalii ale funcției hepatice și creșterea tumorii (<2 % din pacienți).

3. Radioterapia hipofizara este o metoda de a treia linie terapeutică; este indicată la pacienții la care nu s-a obținut normalizarea nivelurilor hormonale prin chirurgie și tratament medicamentos, sau în cazul în care acestea nu sunt disponibile sau tolerate. Radioterapia poate fi luată în considerare în orice moment al terapiei după insuccesul chirurgiei transsfenoidale sau dacă intervenția chirurgicală este contraindicată.

Radioterapia stereotactică este preferată radioterapiei convenționale.

Eficacitatea și efectele adverse ale radioterapiei se monitorizează anual.

Complicațiile radioterapiei: insuficiență hipofizară, nevrită optică, complicații cerebrovasculare, creșterea riscului de apariție a unor tumori secundare.

PROTOCOL DE TRATAMENT

Indicații:

- În **microadenoamele hipofizare (<10 mm) și tumorile hipofizare cu diametrul de 10-20 mm**, chirurgia de preferat transsfenoidală este tratamentul primar.

În cazul în care rezecția nu este completă și boala nu este controlată, se poate opta pentru administrarea de tratament medicamentos conform protocolului (agoniști dopaminergici, analogi de somatostatina, inclusiv pasireotid, Pegvisomant sau terapie combinată); radioterapie sau reintervenția chirurgicală.

În **tumorile hipofizare mari (20 mm sau mai mare)**, fără sindrom neurooftalmic, la care rata de succes a rezecției complete a tumorii este de sub 40%, se începe cu terapie medicamentoasă (analogi de somatostatina).

Dacă răspunsul este parțial după 3 luni de doză maximă de analog de somatostatina și Cabergolina, se recomandă tratamentul chirurgical, pentru reducerea masei tumorale, inclusiv în cazul tumorilor cu extensie în sinusul cavernos.

Daca medicatia si chirurgia nu normalizeaza productia de GH si/sau IGF1, se adauga radioterapia.

- In cazul tumorilor cu **sindrom neurooftalmic, apoplexie hipofizara (care necesita decompresie) sau hipertensiune intracraniana**, chirurgia se practica cu prioritate.
- Indiferent de marimea tumorii in caz de sindrom sever de apnee de somn (documentat prin polisomnografie, cu indice apnee-hipopnee peste 30) sau insuficienta cardiaca cu debit cardiac crescut, se poate opta pentru tratament cu analogi de somatostatin pentru maxim 6 luni, cu scopul de a reduce riscul operator.

III. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU ANALOGI DE SOMATOSTATINA

1. Categoriile de pacienti eligibili

Pacientul prezintă acromegalie în evoluție și se încadrează în una din următoarele situatii:

- A. Pacienti cu macroadenoame hipozare cu diametrul de peste 2 cm, macroadenoame invazive cu extensie in sinusul cavernos sau osoasa, dar care nu determina efect de compresie pe chiasma optica, sau cei cu contraindicatie chirurgicala
- B. Postoperator, in conditiile mentinerii criteriilor de acromegalie activa, indiferent de marimea tumorii restante.
- C. Pacienti operati si iradiati, nevindecati dupa dubla terapie
- D. Postiradiere, in primii 10 ani dupa radioterapie in conditii de contraindicatie chirurgicala motivata medical si specificata in dosarul medical al pacientului/ foaia de observatie. Pacientii din aceasta categorie pot beneficia de tratament cu analogi de somatostatina in situatia mentinerii contraindicatiei pentru interventia chirurgicala, contraindicatie motivata medical in dosarul medical al pacientului/ foaia de observatie.

Pacientii care au depasit 10 ani de la ultima iradiere hipofizara vor fi reevaluatii in vederea terapiei chirurgicale, iar in cazul mentinerii contraindicatiei chirurgicale vor ramane eligibili pentru tratamentul cu analogi de somatostatina.

E. Pacientii cu contraindicatie chirurgicala motivata medical si specificata in dosarul medical al pacientului/ foaia de observatie.

F.* La pacientii sub 18 ani indicatia, schema de tratament si posologia vor fi individualizate.

* Cazurile vor fi supuse discutiei in consiliile medicale din centrele universitare in care se face evaluarea, diagnosticarea si recomandarea terapiei (opinia comisiei de experti)

2. Evaluari pentru initierea tratamentului

Vor fi efectuate de un medic specialist endocrinolog dintr-o clinica universitara.

2.1. Evaluarea minimă și obligatorie pentru initierea tratamentului (evaluari nu mai vechi de 6 luni):

A. Caracteristici clinice de acromegalie activă, certificate obligatoriu de:

a. Supresia GH in test oral de toleranta la glucoza _ TOTG (75 g glucoza p.o.la adulți, respectiv 1,75 g/KgC, maxim 75 g la copii)

Data	0 min	30 min	60 min	120 min
Glicemia				
GH				

Interpretare: in acromegalia activa GH seric este peste 1 ng/ml in cursul TOTG, in toate probele. Acest test nu se va efectua la pacientii cu diabet zaharat.

b. Curba de GH seric în 24 ore (minim 4 probe GH recoltate la intervale de 4 ore) va inlocui TOTG la pacientii cu diabet zaharat. Media GH pe 24 ore ≥ 2.5 ng/ml confirma acromegalia activa.

c. IGF1. Cel putin doua valori crescute, **in prezenta tabloului clinic sugestiv**, sustin diagnosticul de acromegalie activa, indiferent de valoarea GH.

Postoperator, evaluarea hormonală (GH, IGF-1 conform protocolului) se va face după cel puțin 12 săptămâni de la intervenția chirurgicală.

d. Confirmarea masei tumorale hipofizare: diagnostic CT sau, preferabil RMN cu substanță de contrast, pentru localizare: intraselară/cu expansiune extraselară, dimensiuni: diametre maxime- cranial, transversal.

N.B. Absența restului tumoral la examenul imagistic postoperator în condițiile criteriilor a. b. sau c. prezente, nu exclude eligibilitatea la tratament.

B. Sinteza istoricului bolii cu precizarea complicațiilor (sustinite prin documente anexate), a terapiei urmate și a contraindicațiilor terapeutice (sustinite prin documente anexate).

2.2. Evaluări complementare (nu mai vechi de 6 luni) sunt necesare în dosarul pacientului pentru a preveni și evidenția complicațiile și a indica medicația adjuvantă.

- Biochimie generală: glicemie, hemoglobină glicozilată (la pacienții diabetici), profil lipidic, transaminaze, uree, creatinina
- Dozări hormonale: prolactina, cortizol plasmatic bazal 8 - 9 a.m. fT4, TSH, gonadotropi + Estradiol (la femei de vârstă fertilă) sau gonadotropi + Testosteron 8 - 9 a.m. (la bărbați).
- Ex oftalmologic: FO, câmp vizual
- Electrocardiograma (EKG)
- Ecografie colecist

2.3. Evaluări suplimentare pentru depistarea eventualelor complicații:

- Consult cardiologic clinic, echocardiografie – criterii *pentru complicațiile cardiovasculare*
- *Colonoscopie*- criteriu pentru depistarea și tratarea polipilor colonici cu potențial malign
- Polisomnografie– criterii pentru depistarea și tratarea sindromului de apnee de somn.
- ecografie tiroidiană

IV. DOZE

LANREOTID (Lanreotidum PR/Lanreotidum AUTOGEL)

Administrarea se va face în ambulator sau spitalizare de zi (la inițiere), în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului

de injectare. Medicul curant este obligat sa informeze pacientul asupra eficacitatii, reactiilor adverse si vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

Pentru **Lanreotidum** PR: se recomanda începerea tratamentului cu doza de 30 mg, în injectare intramusculară la 14 zile. Dacă evaluarea efectuată după 3 luni indica un control terapeutic optim se poate înlocui Lanreotidum PR 30 mg la 14 zile cu Lanreotidum Autogel 120 mg subcutanat la 56 zile. În conditii de eficienta scazuta la Lanreotidum PR 30 mg la 14 zile timp de 3 luni, se va creste doza de Lanreotidum PR la 30 mg la 7 zile sau Lanreotidum Autogel 120 mg la 28 zile.

OCTREOTID (Octreotidum LAR)

Administrarea se va face in ambulator sau spitalizare de zi (la initiere), in exclusivitate de catre personal medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat sa informeze pacientul asupra eficacitatii, reactiilor adverse si vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

Se recomanda inceperea tratamentului cu doza de 20 mg Octreotidum LAR administrat intramuscular la intervale de 4 saptamani (28 zile), timp de 3 luni. În conditii de eficienta scazuta la aceasta doza, se va administra Octreotidum LAR 30 mg la 28 zile. Pentru pacientii insuficient controlati cu doza de Octreotidum LAR 30 mg/28 zile timp de 3 luni, doza se poate creste la 40 mg/28 zile.

Pentru pacientii cu control clinic al simptomelor de acromegalie, cu concentratii de GH sub 1ng/l si cu niveluri scazute de IGF-1 se poate reduce doza de analogi de somatostatin (in cazul octreotidum LAR) sau se poate creste intervalul de administrare (in cazul Lanreotidum PR sau Autogel) la recomandarea medicului endocrinolog.

PASIREOTID (Pasireotid LAR)

Administrarea se va face in ambulator sau spitalizare de zi (la initiere), in exclusivitate de catre personal medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat sa informeze pacientul asupra eficacitatii, reactiilor adverse si vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

Se recomanda inceperea tratamentului cu pasireotid LAR 40 mg la fiecare 4 săptămâni. Doza poate fi crescută până la maximum 60 mg la 4 saptamani pentru pacienții la care nivelurile hormonului de creștere (GH) și/sau factorului de creștere de tip insulenic (IGF-1) nu sunt complet controlate după 3 luni de tratament la o doză de 40 mg.

Rezolvarea reacțiilor adverse (în mod deosebit controlul diabetului zaharat) sau a răspunsului exagerat la tratament (IGF-1 < limita normală inferioară) poate necesita o reducere temporară a dozei de pasireotid. Doza poate fi redusă fie temporar, fie permanent, cu câte 20 mg.

V. MONITORIZAREA ACROMEGALILOR IN TIMPUL TERAPIEI CU ANALOGI DE SOMATOSTATINA

Monitorizarea va fi efectuata de un medic specialist endocrinolog, dintr-o clinica universitara.

1. Perioadele de timp la care se face evaluarea (monitorizarea sub tratament):

În primul an de tratament: din 3 in 3 luni pana la stabilirea dozei terapeutice cu eficacitate optima, apoi evaluari anuale.

Evaluările vor cuprinde:

- GH bazal (minim 4 probe la 4 ore interval sau minim 5 probe la 30 minute interval) sau GH in cadrul TOTG, IGF1 seric, glicemie a jeun si hemoglobina glicozilată (la pacientii diabetici)
- examen oftalmologic: FO, câmp vizual (la 6 luni de tratament, apoi anual) – în funcție de volumul tumoral și extensie, daca tumora hipofizara determina compresie pe structurile optice
- ecografie de colecist (la 6 luni de tratament, apoi anual sau la aparitia manifestarilor sugestive de litiza biliara)
- examene imagistice hipofizare (la 6 luni de tratament, apoi anual)
- EKG si analize curente ;
- ecocardiografie la cei tratati cu Cabergolina cel putin 5 ani (anual)

Dupa 3 ani de tratament fara intrerupere, la pacientii cu valori hormonale normalizate sub tratament (eficienta terapeutica optima), medicatia cu analog de somatostatin va fi intrerupta timp de 2 luni, pentru a demonstra persistenta bolii active. Reevaluarea va cuprinde toate cele din evaluarea initiala. Pacientii cu valori hormonale partial controlate sub tratament vor putea sa continue tratamentul fara a face pauza terapeutica.

2. Criterii de eficacitate terapeutică:

A. Criterii de control terapeutic optim:

- Simptomatologie controlată
- GH bazal sub 2,5 ng/ml sau GH in TOTG sub 1ng/ml
- IGF1 normal pentru varsta si sex

B. Criterii pentru raspuns partial (incomplet)

- Simptomatologie controlată
- GH mediu bazal peste 2,5 ng/ml, dar redus cu peste 50% față de cel înregistrat înainte de tratament la media profilului GH pe 24 ore
- IGF1 crescut, dar redus cu $\geq 50\%$ din valoarea initiala

3. Criterii de ineficiență terapeutică:

- Simptomatologie specifica de acromegalie evolutivă sau
- Media GH seric bazal peste 2,5 ng/ml, a cărei valoare nu s-au redus cu peste 50% față de cele înregistrate înainte de tratament la media profilului GH pe 24 ore.
- IGF1 crescut, care nu s-a redus cu $\geq 50\%$ din valoarea initiala (apreciata cu aceeasi metoda de dozare dupa acelasi standard).
- Masa tumorală hipofizară evolutivă.

VI. ALGORITM TERAPEUTIC

A. Se recomanda tratament medicamentos la pacientul cu acromegalie persistenta dupa tratamentul chirurgical sau preoperator la pacienții cu dimensiuni ale adenomului ≥ 20 mm sau pacienții cu contraindicații operatorii.

La pacientii cu cresteri moderate ale IGF1 si semne si simptome moderate determinate de excesul de GH se poate incerca monoterapia cu agonisti dopaminergici, preferabil Cabergolina ca tratament initial adjuvant.

La pacientii cu boala moderat severa si niveluri crescute de IGF1 se recomanda initierea tratamentului medicamentos cu analogi de somatostatin. Se recomanda initierea tratamentului cu doza minimă de 30 mg Lanreotidum PR la 14 zile sau 20 mg Octreotidum LAR la 4 saptamani.

B. Daca dupa primele 3 luni de tratament cu analogi de somatostatin raspunsul este partial, se vor administra doze mai mari: Lanreotidum PR 30 mg im la 7 zile sau Lanreotidum Autogel 120 mg sc la 4 saptamani, respectiv Octreotidum LAR 30 mg im la 28 zile, la care se poate asocia Cabergolina in doza de 2- 4 mg/ saptamana. Pentru Octreotidum LAR, dupa 3 luni de tratament cu 30 mg im la 28 zile, daca raspunsul este partial, se poate creste doza la 40 mg la 28 zile.

C. Daca sunt indeplinite criteriile de eficienta terapeutica optima, pacientul va continua cu aceeași doza pana la 3 ani. El va fi evaluat anual, pentru aprecierea eficientei si sigurantei tratamentului.

D. Daca dupa cel puțin 3 luni de doza maxima de tratament cu analog de somatostatina de generatia I nu sunt indeplinite criteriile de **eficienta terapeutica optima**, medicul curant are posibilitatea de a schimba analogul de somatostatin de generația I la in doza maxima sau de a initia terapie cu analogul de somatostatin de generația II-a - Pasireotide LAR in doza de 40mg la fiecare 4 saptamani, in functie de profilul clinic si paraclinic al pacientului. Daca raspunsul obtinut dupa 3 luni de terapie cu Pasireotide LAR 40mg/ 4 saptamani este sub-optimal (clinic si paraclinic), se va recomanda cresterea dozei de Pasireotide LAR la 60mg la fiecare 4 saptamani.

E. In cazul pacientilor cu raspuns partial la terapia adecvata cu analogi de somatostatina in doza maxima, se poate opta pentru tratament combinat: analogi de somatostatina (Octreotidum LAR doza de 40 mg/28 zile sau Lanreotidum Autogel 120 mg/28 zile) asociat cu Pegvisomant in doza de 40 mg/saptamana cu posibilitate de crestere pana la 80 mg/ saptamana, cu sau fără asociere de Cabergolina in doza de 2-4 mg/saptamana.

F. In cazul pacientilor necontrolati prin terapia adecvata cu analogi de somatostatina in doza maxima se poate opta pentru monoterapie alternativa: tratament cu blocant de receptor pentru GH ca monoterapie (vezi Criterii de includere pentru tratamentul cu blocanti de receptor al GH: Pegvisomant).

Pentru pacientii cu niveluri normalizate sau spre limita inferioară ale IGF-1, după 3 luni de tratament, se poate încerca reducerea dozei de Pegvisomant/ analog de somatostatin, la recomandarea endocrinologului curant.

Dacă medicul evaluator constată apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu analogi de somatostatina sau lipsa de compliance a pacientului la terapie/monitorizare, va decide întreruperea terapiei.

După 3 ani de tratament fără întrerupere, în cazul pacienților cu control terapeutic optim, medicația cu analog de somatostatin va fi întreruptă timp de 2 luni, pentru a demonstra persistența bolii active. Reevaluarea de la 3 ani va cuprinde toate evaluările inițiale (GH va fi măsurat în cursul probei de toleranță orală la glucoză sau media GH bazal)

În cazul pacienților cu răspuns parțial și al pacienților cu răspuns optim dar cu istoric și investigații imagistice hipofizare care susțin improbabilitatea vindecării bolii (absența tratamentului chirurgical/ radiochirurgical/ radioterapie), medicația cu analog de somatostatin nu va fi întreruptă.

Pacienții la care tratamentul cu analogi de somatostatin a fost inițiat conform criteriului A (macroadenom hipofizar cu diametru ≥ 2 cm) pierd indicația de tratament medicamentos atunci când tumora a scăzut sub 2 cm, capătând indicație chirurgicală.

CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) A TRATAMENTULUI CU ANALOG DE SOMATOSTATIN

- Pacienții care nu îndeplinesc criteriile de eficacitate terapeutică optimă nici după 3 luni de tratament cu doză maximă (în condițiile în care creșterea dozelor de analogi de somatostatin s-a făcut conform protocolului). Aceștia trebuie să beneficieze de o metodă terapeutică anti-tumorală complementară (chirurgie sau radioterapie) sau de monoterapie cu Pegvisomant sau tratament combinat.
- Pacienți cu acromegalie neoperată care au beneficiat 12 luni de tratament cu analog de somatostatina în asocieră cu Cabergolina 2-4 mg/săptămână, (minim 3 luni doză maximă) cu eficiență parțială (răspuns incomplet); li se va recomanda chirurgie hipofizară (postoperator pacienții pot redeveni eligibili pentru tratament cu analog de somatostatin, conform criteriilor de includere) sau, în caz de contraindicații operatorii,

tratament asociat analog de somatostatin din generația Ia în doză maximă în asociere cu Pegvisomant +/- Cabergolina sau radioterapie hipofizara.

- Apariția reacțiilor adverse sau contraindicațiilor la tratamentul cu analog de somatostatin
- *Compliance scăzută la tratament și monitorizare*

VII. CRITERII DE INCLUDERE PENTRU TRATAMENTUL CU BLOCANȚI DE RECEPTOR AL GH: PEGVISOMANT

1. Pacienții cu acromegalie în evoluție, operați/ neoperați dar cu contraindicație pentru intervenția chirurgicală, iradiați sau neiradiați, care au primit tratament cu analogi de somatostatină (conform protocolului de mai sus) +/- Cabergolina și nu au îndeplinit criteriile de eficiență a tratamentului cu analogi de somatostatina (conform aceluși protocol).
2. Pacienții cu acromegalie în evoluție, care nu au tolerat tratamentul cu analogi de somatostatină.

VIII. DOZE PEGVISOMANT

Trebuie administrată subcutanat o doză de încărcare de 80 mg Pegvisomant, sub supraveghere medicală. Apoi, 20 mg Pegvisomant reconstituit în 1 ml apă pentru preparate injectabile trebuie administrat subcutanat, o dată pe zi.

Ajustarea dozei trebuie făcută în funcție de concentrația serică de IGF-I. Concentrația serică a IGF-I trebuie măsurată la fiecare 4 săptămâni, iar ajustările necesare trebuie făcute prin creșterea cu câte 5-10 mg/zi, (sau scăderea dozei) pentru a aduce și menține concentrația serică de IGF-I în limitele normale pentru vârstă și sexul pacientului și pentru menținerea unui răspuns terapeutic optim.

Doza maximă trebuie să nu depășească 30 mg/zi/ administrare.

În cazul în care doza maximă de Pegvisomant (30 mg/zi) nu reușește să normalizeze nivelul IGF1 se indică asocierea cu Cabergolina în doză de 2-4 mg/sapt.

IX. Criteriile de eficacitate terapeutică a Pegvisomantului

Pacienții vor fi îndrumați către o clinică universitară, unde se vor efectua:

A. La interval de 4-8 săptămâni, în primele 6 luni:

a) Determinari de IGF-I pentru ajustarea dozei optime de Pegvisomant, iar ajustările necesare vor fi făcute prin creșterea dozei de Pegvisomant cu 5- 10 mg/zi in paliere lunare, pentru a reduce și menține concentrația serică de IGF-I în limitele normale pentru vârsta și sexul pacientului, corespunzător unui răspuns terapeutic optim.

b) Determinari ale transaminazelor (AST, ALT), creșterea lor fiind criteriu de excludere din tratament.

B. La fiecare 6 luni :

a) Imagistica - rezonanță magnetică nucleară sau tomografie computerizată hipofizara, pentru supravegherea volumului tumoral in primul an de tratament, apoi anual;

. b) IGF1 (insulin-like growth factor 1) – criteriu de eficienta

. c) Examen oftalmologic: câmp vizual (campimetrie computerizată) și acuitate vizuală pentru supravegherea complicațiilor neurooftalmice, fund de ochi

d) Biochimie generală: glicemie, hemoglobină glicozilată, profil lipidic, ALT, AST, uree, creatinina, fosfatemie, pentru complicațiile metabolice.

C. Anual, in plus fata de investigatiile de la punctul B:

a) Analize hormonale pentru depistarea insuficientei hipofizare: LH și FSH seric, cortizol, TSH și T4 liber, testosteron / estradiol la pacientii iradiati.

b) Consult cardiologic clinic, EKG, optional echocardiografie pentru complicațiile de cardiomiopatie

D. Dupa 5 ani de tratament fara intrerupere, in cazul pacientilor cu control terapeutic optim, medicatia cu Pegvisomant va fi intrerupta timp de 2 luni, pentru a demonstra persistenta bolii active.

E. daca nu se obtine controlul optim al acromegaliei sub tratament cu Pegvisomant (administrat in monoterapie sau terapie asociata cu analogi de somatostatina și Cabergolina), se poate opta pentru :

- terapie cu Pasireotide LAR in doza de 40mg la fiecare 4 saptamani, cu posibilitatea de escaladare a dozei pana la 60mg/ 4 saptamani in cazul controlului sub-optimal (in cazul in care analogul de somatostatina de generatia a II-a nu a fost utilizat anterior).

SI/ SAU

- reinterventie chirurgicala

SI/ SAU

- iradiere hipofizara

X. Criteriile de excludere din programul terapeutic cu Pegvisomant

1. Cresterea diametrului maxim tumoral hipofizar cu peste 25% din cel initial+/- aparitia complicatiilor oftalmologice/neurologice
2. Cresterea titrului transaminazelor la peste 3 ori valoarea maxima a normalului
3. Lipsa de complianta a pacientului/ personalului medical la monitorizarea tratamentului-

XI. PRESCRIPTORI: Tratamentul este inițiat de către medicii endocrinologi și poate fi continuat de medicii de familie, pe bază de scrisoare medicală.

DCI: TERIPARATIDUM

I. Criterii de includere în tratamentul cu Teriparatidum

Tratamentul cu Teriparatidum poate fi inițiat și menținut pe o perioadă de maxim 24 de luni la:

1. **Pacienții** cu osteoporoză severă (risc crescut de fractură): femei în postmenopauză, bărbați > 50 ani sau cu hipogonadism, care au:

- scor T \leq -2,5 și una sau mai multe fracturi de fragilitate

2. **Pacienții** (femei în postmenopauză, bărbați > 50 ani sau cu hipogonadism) cu osteoporoză severă (risc crescut de fractură) la care tratamentul antiresorbtiv este contraindicat, sau necesită a fi întrerupt datorită reacțiilor adverse;

3. **Pacienți** (femei în postmenopauză, bărbați > 50 ani sau cu hipogonadism) cu osteoporoză severă (risc crescut de fractură) în condițiile lipsei de răspuns la tratament antiresorbtiv:

- apariția unei fracturi de fragilitate în perioada tratamentului sau
- pierderea de masă osoasă măsurată prin DXA* > 8% repetată la \geq 1 an.

* examenul DXA trebuie efectuat la același aparat.

4. **Pacienții** (femei, bărbați) cu osteoporoză asociată tratamentului sistemic cu glucocorticoizi: Prednison \geq 5 mg (sau alți glucocorticoizi în doze echivalente) pentru o perioadă \geq 3 luni, și care au:

- Scorul T \leq -2,5

sau

- Scor T între -1 și -2,5 plus una din următoarele:

- o fractură de fragilitate

sau

- minim 3 alți factori de risc clinic (FRAX) din tabel.

5. **Pacienți** (femei în postmenopauză, bărbați > 50 ani sau cu hipogonadism) cu osteoporoză severă (risc crescut de fractură) care au primit terapie antiresorbtivă minim 5 ani și care au:

- Scor T \leq -3

sau

- Scor T între -2,5 și -2,9 și asociază alți 3 factori de risc din tabel.

Factorii de risc incluși în calcularea FRAX (WHO)		Caracteristici	
Vârsta		> 65 ani la femei	
		> 70 ani la bărbați	

IMC	sub 18,5	
Fraktură de fragilitate (fracturi clinice și/sau fracturi asimptomatice)	Fraktură spontană sau la traumatisme minime apărută în perioada de adult, după 50 ani	
Istoric familial de fractură de șold	Fraktură de șold la unul dintre părinți	
Fumatul activ	Pacient fumător în prezent	
Artrita reumatoidă	Diagnostic confirmat	
Osteoporoză secundară	Pacientul prezintă o afecțiune asociată cu osteoporoza: diabet zaharat tip 1 (insulinodependent), osteogeneză imperfectă, hipertiroidism vechi, netratat, hipogonadism sau menopauză precoce (< 45 ani), malnutriție cronică, malabsorbție, boală hepatică cronică.	
Consumul de alcool Peste 3 unități/zi	Dacă pacientul consumă > 3 unități de alcool zilnic. O unitate de alcool are variații minime în diferite țări, de la 8 - 10 g alcool (echivalentul este un pahar standard de bere (285 ml), o singură măsură de tărie (30 ml), un pahar mediu de vin (120 ml), sau o măsură de aperitiv (60 ml).	
Corticoterapie orală cu ≥ 5 mg/zi Prednison pentru ≥ 3 luni		

II. Criterii de excludere din tratamentul cu Teriparatidum

1. Pacienți tratați cu Teriparatidum pe durata de 24 luni; se utilizează o singură dată în viață.
2. Lipsa de răspuns la tratamentul cu Teriparatidum definită prin:

- apariția unei fracturi de fragilitate după minim 12 luni de la inițierea tratamentului;
- scăderea scorului T față de valoarea inițială (la același aparat, în același loc) măsurat la minim 12 luni de la inițierea terapiei.

3. Pacienți non-complianți la tratament cu Teriparatidum (discontinuități ale terapiei)

4. Pacienți cu contraindicații conform rezumatului caracteristicilor produsului (RCP), respectiv:

- copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani) sau la adulți tineri cu cartilaje epifizare deschise;

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;

- sarcina și alăptarea;

- hipercalcemie preexistentă;

- hiperparatiroidismul;

- insuficiență renală severă;

- boli osoase metabolice (incluzând hiperparatiroidismul și boala osoasă Paget), altele decât osteoporoza primară sau osteoporoza indusă de tratamentul cu glucocorticoizi;

- creșteri inexplicabile ale fosfatazei alcaline;

- radioterapie scheletală anterioară sau radioterapie prin implant;

- pacienții cu tumori maligne osoase sau metastaze osoase.

III. Medici prescriptori pentru tratamentul cu medicamente corespunzătoare DCI Teriparatidum

Medici cu specialitatea endocrinologie.

IV. Alte recomandări:

- Pentru inițierea terapiei, medicul curant trebuie să corecteze deficitul de vitamina D posibil asociat;

- Programe de educare a populației privind boala, importanța terapiei, costurilor și necesității complianței etc.

- Trebuie minimizați factorii ce cresc riscul de cădere: deficit vizual, boli neurologice, medicație psihotropă, malnutriție, deshidratare, incontinență urinară cu micțiuni imperioase, covorașe și încălțări alunecoase, iluminare insuficientă a locuinței, obstacole pe căile de deplasare în locuință, fumatul, consumul de alcool.

V. MONITORIZARE

a) Documente/investigații obligatorii la INIȚIEREA tratamentului:

1. Raportul complet al evaluării clinice efectuată de medicul specialist endocrinolog;

2. DXA coloană și/sau DXA șold. În condițiile imposibilității măsurării BMD la nivelul coloanei lombare și șoldului, se va efectua DXA antebraț (33% radius);

3. Imagistica - pentru documentarea diagnosticului de fractură vertebrală (radiografie simplă, morfometrie vertebrală pe scanare DXA, RMN, CT);

4. Documente medicale justificative pentru alte fracturi de fragilitate nonvertebrale;

5. Tratament anterior pentru osteoporoză dacă este cazul;

6. Examine de laborator pentru diagnosticul pozitiv de osteoporoză severă și excluderea unor cauze secundare (valori teste biochimie funcție de metoda laborator):

- fosfatază alcalină;

- calcemie;

- PTH;

- 25OH vitamina D (;
- cortizol plasmatic;
- TSH, fT4;
- osteocalcina și cross-laps.

b) Reevaluare la 12, respectiv 24 luni:

1. Raport complet, care să conțină examen clinic, inclusiv chestionare calitatea vieții;
2. Evaluare morfometrică (prin aceeași metodă ca și prima dată);
3. DXA coloană și/sau DXA șold sau antebraț (33% radius);
4. Evaluare biochimică:
 - fosfatază alcalină;
 - calcemie;
 - PTH;
 - 25OH vitamina D;
 - osteocalcină, cross-laps.

NOTA 1:

- **Medicul care prescrie va face evaluare periodică clinică și biochimică la 3, 6, 9 luni în funcție de caz, cu supravegherea toleranței terapiei și asigurarea complianței**, pacientul trebuind să prezinte pen-urile folosite, dovadă a complianței la tratament.

- **Medicul curant are obligația de a întrerupe tratamentul la pacienți dacă:**

- identifică criterii de excludere;
- au dezvoltat reacție adversă, eveniment ce împiedică eventuala continuare a tratamentului;
- în caz de necomplianță a tratamentului."

PROTOCOL TERAPEUTIC PENTRU TUMORILE NEUROENDOCRINE

Clasificare OMS a tumorilor neuroendocrine gastroenteropancreatice (2010) (Bosman FT, Cameiro F, Hruban RH, Thelse ND. WHO Classification of Tumours of the Digestive System, 2010), recunoaște următoarele categorii de TNE:

1. Tumori neuroendocrine, NET G1 (Ki 67 < 2%)
2. Tumori neuroendocrine, NET G2 (Ki 67 3 - 20%)
3. Carcinoame neuroendocrine, NEC (cu celule mici sau cu celule mari) (Ki 67 > 20%)
4. Carcinoame mixte adeno-neuroendocrine, MANEC
5. Leziuni hiperplazice și preneoplazice - leziuni "tumor-like"

Grading-ul tumoral, pe baza indicelui de proliferare Ki-67, propus de ENETS (Rindi G, et al. Virchows Arch. 2006; 449:395-401):

Grad	Grading propus pentru TNE	
	Număr mitotic (10 HPF*)	Indicele Ki-67 (%)
G1	< 2	<= 2
G2	2 - 20	3 - 20
G3	> 20	> 20

* HPF - high power field = 2mm², cel puțin 40 câmpuri evaluate în zona cu cea mai mare densitate de mitoze

Strategiile terapeutice pentru TNE includ: rezecția chirurgicală a tumorii primitive, terapia cu analogi de somatostatin, imunoterapia (ex interferon), chimioterapia, radioterapia țintită pentru receptorii peptidici (PRRT), tratamentul local al metastazelor hepatice (chemoembolizare transarterială, distrucția prin radiofrecvență, rezecția chirurgicală), precum și terapii biologice: inhibitorii de mTOR și inhibitorii de receptori tirozin-kinazici.

Rezecția chirurgicală a tumorii trebuie efectuată ori de câte ori tumora este localizată. Tratamentul cu analogi de somatostatină (Octreotid, Lanreotid) reprezintă un tratament eficient în controlul simptomatologiei de sindrom carcinoid și cu efect recent dovedit în reducerea volumului tumoral (Octreotid, studiul PROMID), în cazul TNE G1 și G2, de anșă mijlocie, care au progresat. Profilul de siguranță al acestor medicamente este foarte bun, sunt bine tolerate; există însă și cazuri rezistente la tratament.

I. CRITERII DE DIAGNOSTIC

1. Examenul histopatologic cu imunohistochimie este mandatoriu

Imunohistochimie pozitivă pentru markerii pan-neuroendocrini: cromogranina A și sinaptofizina. Enolaza specific neuronală (NSE) și CD56 sunt adesea pozitivi în TNE-GEP, dar fără a fi specifici acestei entități tumorale. Obligatoriu pentru încadrarea diagnostică și stabilirea grading-ului tumoral este indexul de proliferare Ki-67.

În cazuri selecționate colorații specifice pentru hormoni: serotonină, gastrină, insulină, glucagon, VIP, precum și imunohistochimia pentru receptori de somatostatina.

2. Imagistica

Metodele imagistice tradiționale pot evidenția o tumoră primară sau metastatică, fără a putea preciza însă natura neuroendocrină: radiografia toracică, ecografia abdominală, endoscopia digestivă, superioară sau inferioară, scintigrafia osoasă cu tehnетиu (dacă există simptomatologie specifică). Metodele imagistice pentru determinarea extinderii bolii sunt: TC torace, abdomen și pelvis, RMN, echoendoscopia digestivă, bronhoscopia, scintigrama osoasă.

Metode cu specificitate mai mare sunt: scintigrafia receptorilor de somatostatina - Octreoscan, tomografia cu emisie de pozitroni (PET) cu trăsori selectivi cum ar fi ^{11}C -5HTP sau ^{68}Ga ium. PET-CT cu ^{18}F FDG este utilă uneori în identificarea TNE slab diferențiate, anaplastice.

3. Criterii biochimice umorale

Markerii umorali biochimici relevanți: cromogranina A, care reprezintă un marker general de TNE. La tumorile G3 cromogranina A poate fi adesea normală, dar enolaza specific neuronală poate fi utilă ca marker general de TNE. Pentru tumorile carcinoide (de intestin subțire) se recomandă măsurarea 5-HIAA, serotoninei și a cromograninei A.

Markeri umorali specifici pentru diverse tipuri de tumori neuroendocrine: gastrină, insulină, glucagon, ACTH like, VIP, calcitonina, normetanefrine/metanefrine.

4. Clinica

1. Sindromul carcinoid (flush, diaree, obstrucție bronșică, cianoză cutanată)
2. Alte manifestări clinice (durere abdominală, obstrucție intestinală, sindrom Cushing, acromegalie)
3. Asimptomatic

Diagnosticul pozitiv de TNE se stabilește pe baza:

1. Diagnostic histopatologic de TNE cu imunohistochimie pozitivă pentru cromogranina A, sinaptofizină, NSE și indexul de proliferare KI-67 certifică diagnosticul de TNE și permit o clasificare corelată cu răspunsul la terapie și cu prognosticul bolii.

2. Confirmare imagistică a tumorii primare și/sau a metastazelor (diagnostic CT, RMN, echoendoscopia), scintigrafia tip Octreoscan sau PET-CT cu radiotrasori specifici.

3. Niveluri crescute de cromogranina A și/sau serotonină și acid 5 hidroxiindol acetic (5-HIAA) cu semnificație clinică, susțin diagnosticul de TNE funcțională. Nivel crescut seric al hormonilor imunoreactivi specifici pancreatici, gastrici, medulosuprarenali, ai celulelor parafoliculare C tiroidiene sau paraneoplazici, în cazuri selecționate.

Atragem atenția asupra posibilelor cauze de rezultate fals pozitive ale dozării de cromogranina A (medicamente: inhibitori de pompă protonică, antagoniști de receptori H2, insuficiență renală, HTA arterială, insuficiență cardiacă, ciroză hepatică, hepatită cronică, pancreatită, gastrită atrofică cronică, sd. de colon iritabil, artrită reumatoidă, BPOC, hipertiroidism, diferite adenocarcinoame etc.).

4. Tumori neuroendocrine cu secreții hormonale specifice. Teste diagnostice specifice se aplică pentru insulinoame, gastrinoame, feocromocitoame, carcinoame medulare tiroidiene, cu evidențierea hormonului produs în exces în sânge (prin imunodozări) sau în țesutul tumoral (imunohistochimic).

Metode terapeutice:

1. Chirurgia radicală în boala locală/loco-regională sau citoreducțională în boala avansată/metastatică

2. Tratamentul locoregional al metastazelor prin embolizarea sau chemoembolizarea arterei hepatice, ablație prin radiofrecvență (RFA), radioterapie internă selectivă (SIRT)

3. Tratamentul medical cu analogi de somatostatină (Octreotid, Lanreotid), ca terapie de primă linie în TNE G1 și G2, nemetastazate care au progresat sau cu metastaze care au progresat sau nu, funcționale sau nefuncționale. TNE care au progresat sunt TNE cunoscute (rezecate curativ), la care la un bilanț imagistic de urmărire se constată creșterea tumorii, apariția recidivei locoregionale sau a metastazelor.

Nu există încă nici o indicație de folosire a analogilor de somatostatină cu scop adjuvant în TNE G1 sau G2, indiferent de localizarea tumorii primare sau pentru tratamentul posibilelor metastaze microscopice (ESMO 2012).

4. Chimioterapia sistemică

5. Radioterapia externă pentru metastazele osoase și cerebrale.

6. Radioterapia cu analogi radioactivi de somatostatină: Indiu-DTPA-octreotid, Ytriu⁹⁰-DOTATOC și Lutețiu¹⁷⁷-DOTA-octreotat
7. Tratament medical imunologic cu Interferon

Protocol de tratament

I. Principii

1. Rezecția chirurgicală radicală sau citoreducțională a tumorii primare și metastazelor este indicația primară, utilă în orice moment al evoluției bolii.
2. Tratamentul chimioterapic este indicat pentru TNE slab diferențiate, anaplastice, dar și pentru TNE pancreatice G1, G2 metastazate.
Se poate asocia cu analogi de somatostatină, dacă prezintă elemente clinice de sindrom carcinoid clinic manifest, pentru care analogii de somatostatină devin terapie adjuvantă.
3. Tratamentul cu analogi de somatostatină controlează eficient simptomatologia clinică și nivelul seric de hormoni. Studiul PROMID a arătat reducerea volumului tumoral cu Octreotid 30 mg la 4 săptămâni în TNE G1 și G2, de ansă mijlocie care au progresat.
4. Radioterapia cu analogi radioactivi de somatostatină (PRRT) este disponibilă în prezent doar în centre europene de referință.
5. Tratamentul medical imunologic cu Interferon.

II. Criterii de includere în tratamentul cu analogi de somatostatină:

Diagnostic histopatologic de tumoră neuroendocrină G1/G2, cu imunohistochimie pozitivă pentru cromogranina A, sinaptofizină, +/- NSE și obligatoriu index de proliferare Ki-67, funcțională sau nefuncțională, cu tumora prezentă sau metastaze/resturi tumorale prezente postoperator.

Prezența elementelor clinice de sindrom carcinoid și unul dintre markerii serici crescuți (cromogranina A +/- serotonina serică sau 5-HIAA urinar).

Tumoră neuroendocrină slab diferențiată, TNE G3, cu condiția să fie însoțită de elemente clinice de sindrom carcinoid și confirmate de un marker seric cu nivel crescut.

Tumorile neuroendocrine diferențiate, funcționale, cu secreții hormonale specifice (gastrina, insulina, catecolamine, ACTH like, calcitonina) care pe lângă tratamentul specific acestor tumori (în funcție de hormonul secretat și imunohistochimia specifică), vor necesita și o corecție a unui sindrom clinic carcinoid asociat (cu serotonina serică crescută) sau care au receptori pentru somatostatin demonstrați în masă tumorală.

III. Criterii de urmărire terapeutică

- a) simptomatologie clinică de sindrom carcinoid
- b) markeri serici: cromogranina A, serotonina, 5-HIAA
- c) evaluarea volumului tumoral

Prima evaluare se efectuează după 3 luni de tratament, apoi la 6 luni de tratament. Orice mărire a dozei de tratament (în limitele permise de protocol) necesită reevaluare la 3 luni.

Rezultatele evaluării:

- a) ameliorarea/controlarea simptomatologiei clinice
- b) scăderea concentrațiilor plasmatice ale markerilor hormonal
- c) stabilizarea/reducerea volumului tumoral, evaluat imagistic

justifică menținerea aceleiași doze. În caz contrar se recomandă creșterea dozei, în limitele prevăzute de protocol.

IV. Posologie

- **Octreotid (forme cu eliberare prelungită-LAR)** 20 sau 30 mg i.m. la fiecare 4 săptămâni (28 de zile), cu posibilitatea creșterii dozei până la maxim 60 mg/lună.

- Doza inițială este 20 mg, i.m. la fiecare 4 săptămâni.

- Pentru efectul anti-proliferativ doza inițială recomandată este de 30 mg la fiecare 4 săpt.

- **Lanreotid**

- **Lanreotid PR - 30 mg** i.m. la 14 zile, cu posibilitatea creșterii dozei la maxim 30 mg i.m. la 7 zile

Doza inițială este de 30 mg Lanreotid PR, i.m. la fiecare 14 zile. În condițiile unui răspuns nesatisfăcător la evaluarea de 3 luni post-terapie, se poate trece la administrarea de Lanreotid Autogel 120 mg la 28 de zile.

- **Lanreotid Autogel 120 mg** - soluție injectabilă subcutan profund în regiunea gluteală, cu eliberare prelungită, conține acetat de lanreotidă, asigurând injectarea s.c. a 120 mg lanreotidă. Doza inițială recomandată este de 60 - 120 mg s.c. lanreotidă administrată la interval 28 de zile.

Ținând cont de variabilitatea sensibilității tumorilor la analogii de somatostatină, este recomandat să se înceapă tratamentul cu injecții test de analogi de somatostatină cu acțiune scurtă (Octreotid 100 µg x 3/zi subcutan), pentru a evalua calitatea răspunsului (simptome legate de tumora carcinoidă, secreții tumorale) și toleranță.

Doza inițială este de o injecție de Lanreotid PR 30 mg i.m. la fiecare 14 zile sau Octreotid LAR 20 mg, i.m. odată pe lună. Doza maximă de Octreotid LAR este de 60 mg/lună, iar de Lanreotid autogel 120 mg/lună.

Administrarea se va face în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supravegherea medicului de familie sau a medicului prescriptor, conform

ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacității, reacțiilor adverse și vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

V. Monitorizarea tratamentului

Se face într-o clinică universitară de către medicul curant endocrinolog sau oncolog sau gastroenterolog.

Există obligativitatea înscrierii pacientului de către acest medic, în Registrul Național de Tumori Endocrine de la Institutul Național de Endocrinologie, abilitat de către Ministerul Sănătății, din momentul în care acesta va deveni funcțional.

Perioadele de timp la care se face monitorizarea:

- după trei luni de tratament cu un analog de somatostatină la doza recomandată de medicul curant
- dacă se menține controlul terapeutic, cel puțin satisfăcător, cu preparatul și doza recomandată anterior, reevaluarea se face la fiecare 6 luni de tratament
- dacă preparatul și doza recomandată de medicul curant nu este eficientă la 3 luni, se poate recomanda creșterea dozei, dar nu peste doza maximă recomandată în protocol, cu reevaluare după alte 3 luni.

VI. Criterii de întrerupere a terapiei

progresia bolii, evidențiată imagistic, dar în absența simptomatologiei clinice de sindrom carcinoid

apariția reacțiilor adverse severe sau a contraindicațiilor

lipsa de complianță la tratament și monitorizare

decesul pacientului

VII. PRESCRIPTORI: medicii endocrinologi și/sau oncologi și/sau gastroenterologi.

PROTOCOL TERAPEUTIC PENTRU DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL COPIILOR CU DEFICIT DE HORMON DE CREȘTERE

Bolile creșterii și dezvoltării au o mare capacitate de influențare a opiniei publice tocmai **prin impactul lor emoțional conjugat cu caracterul lor foarte vizibil precum și cu prevalența lor considerabilă în cadrul patologiei cronice generale a copilului. Tulburările de creștere staturală prin deficit reprezintă statistic cel puțin 2,5% din populația infantilă 3 - 16 ani. Cifra procentuală este mare, chiar foarte mare și ascunde o cohortă impresionantă de frustrări și de suferința pură din partea celor de la care societatea este pregătită cel mai puțin să suporte - copiii. Desigur nici frustrările părinților nu pot fi neglijate după cum nici cheltuielile pe care societatea le face pentru compensarea diferitelor handicapuri (de la tulburări auxologice la tulburări metabolice) rezultate din neaplicarea măsurilor (tratamentelor) necesare nu pot fi nici ele neglijate.**

SCOPUL TRATAMENTULUI CU rhGH LA COPII

- Promovarea în termen scurt a unei creșteri liniare compensatorii la hipostaturali
- Promovarea creșterii lineare în termen lung la hipostaturali
- Atingerea potențialului genetic și familial propriu fiecărui individ; atingerea înălțimii finale a populației normale, dacă este posibil
- Asigurarea securității terapeutice

I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU HORMON DE CREȘTERE

I. 1. Categoriile de pacienți eligibili pentru tratamentul cu rhGH

I. 1.1. Terapia cu rhGH (somatropinum) este indicată la **copiii cu deficiență demonstrabilă de hormon de creștere (STH, GH)**, deficiență demonstrabilă prin investigații biochimice, hormonale și auxologice.

Următoarele aserțiuni merită luate în considerație în scopul maximizării beneficiului terapeutic:

- a. Deficitul statural trebuie să fie 2,5 DS sau mai mare
- b. Deficitul statural între -2 și -2,5 DS și viteza de creștere în ultimul an cu 2 DS sub media vârstei sau viteza de creștere în ultimii 2 ani cu 1,5 DS sub media vârstei.
- c. La copiii cu deficit GH dobândit post iradiere sau postoperator creșterea deficitului statural cu 0,5 DS pe an
- d. Vârsta osoasă trebuie să fie peste 2 ani întârziere

e. Copilul (în general peste 3 ani) trebuie să aibă 2 teste negative ale secreției GH (insulina, arginina hidroclohid/arginină hidroclohid-GHRH, clonidina, glucagon-propranolol, L-DOPA-propranolol) sau 1 test negativ și o valoare a IGF I în ser mai mică decât limita de jos a normalului pentru vârstă.

f. La pacienții de vârstă pubertară în vederea excluderii deficitului tranzitor de GH se poate efectua priming cu steroizi sexuali înaintea testării GH în dinamică.

Nanismul idiopatic este considerat o tulburare a axului GH - IGF1 și are aceeași indicație de principiu dacă:

a. au statură mai mică sau egală -3 DS față de talia medie normală pentru vârstă și sex;

b. statura mai mică de 1,5 DS față de talia medie parentală exprimată în DS

c. au VO normală sau întârziată față de vârstă cronologică

d. au IGF 1 normal sau mai mic pentru vârstă

e. fără istoric de boli cronice, cu status nutrițional normal, la care au fost excluse alte cauze de faliment al creșterii

Sindromul Russell Silver este considerat o deficiență de STH cu trăsături particulare și are aceeași indicație de principiu.

Această indicație se codifică 251

I.1.2. Terapia cu rhGH (somatropin) este recomandabilă de asemenea **copiilor cu sindrom Turner și sindrom Noonan** (TS și TN). Următoarele aserțiuni merită luate în considerație în scopul maximizării beneficiului terapeutic:

a. diagnosticul și tratamentul la vârstă cât mai mică (nu înainte de 3 ani de vârstă, totuși)

b. introducerea la o vârstă adecvată a terapiei cu hormoni sexuali.

Această indicație se codifică 865

I.1.3. Terapia cu rhGH (somatropin) este recomandabilă la copiii cu **insuficiență renală cronică** cu condiția să aibă:

a. talie \leq -2 DS

b. viteza de creștere mai mică de -2 DS/an

c. status nutrițional optim

d. anomalii metabolice minimizate, filtratul glomerular peste 25 ml/min la nedializați

e. terapie steroidă redusă la minim.

În timpul terapiei este obligatoriu:

a. Asigurarea unui aport caloric adecvat și a unui aport proteic optim

b. Corectarea anemiei

c. Corectarea acidozei (bicarbonat seric > 22 mEq/l)

d. Tratarea osteodistrofiei renale (Nivelul fosforului seric nu mai mare de 1,5 ori față de limita superioară pentru vârstă, PTH < 800 pg/ml pentru IRC std 5 și PTH < 400 pg/ml pentru IRC std 2 - 4)

e. Administrare de derivați de vit. D

Această indicație se codifică 251

I.1.4. Terapia cu rhGH (somatropin) la **copiii mici pentru vârsta gestațională (SGA, MVG)** este indicată și este parte a acestui ghid. Terapia se administrează la copiii care:

a. Au greutatea la naștere sub 2 SD sau lungimea sub 2 SD raportat la valorile normale corespunzătoare vârstei gestaționale

b. Au la 4 ani o statură $\leq -2,5$ DS

c. Au vârsta osoasă normală/mai mică decât vârsta

d. Au IGF I mai mic sau normal pentru vârstă

Această indicație se codifică 261

I.1.5. Considerații tehnice

a. Standardele antropometrice recomandate sunt ale lui A Prader et al, Helv Paediatr Acta, 1989. (vezi anexe)

b. Aprecierea vârstei osoase corespunde atlasului Greulich & Pyle, 1959.

c. Valoarea limită (cutoff) pentru GH în cursul testelor este de 10 ng/ml inclus

d. Valorile greutatei și lungimii la naștere în funcție de vârsta gestațională vor fi apreciate conform tabelului anexat

e. DS talie medie parentală = $[(DS \text{ talie mamă} + DS \text{ talie tată}) / 2] \times 0,72$

I.2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu rhGH

(* evaluări nu mai vechi de 3 luni,

** evaluări nu mai vechi de 6 luni):

a. criterii antropometrice*

b. radiografie pumn mână nondominantă pentru vârsta osoasă**;

c. dozare IGF I*;

d. dozare GH după minim 2 teste de stimulare (testele de la punctul 1.1)**.

e. biochimie generală: hemogramă, glicemie, transaminaze, uree, creatinină*

f. dozări hormonale: explorarea funcției tiroidiene*; atunci când contextul clinic o impune evaluarea funcției suprarenale sau gonadice*.

g. imagistică computer-tomografică sau RMN a regiunii hipotalamo-hipofizare, epifizare, cerebrale** (la pacienții de la punctul 1.1).

h. în funcție de categoria de pacienți eligibili se mai recomandă: teste genetice, cariotip, filtrat glomerular*, documentarea excluderii altei cauze de hipostatură (a se vedea fișa de inițiere).

II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROTOCOLUL DE TRATAMENT CU SOMATROPINUM LA COPIII CU DEFICIENȚĂ STATURALĂ

Deficiența staturală produce invaliditate permanentă dacă nu este tratată. În această situație "prioritizarea" este inacceptabilă din punct de vedere etic, după normele europene. În cazuri de forță, pacienții cu deficiență de hormon somatotrop trebuie să rămână în tratament în orice caz iar în rândurile lor ar trebui să primească tratament cei cu întârzierile staturale cele mai mari (4 - 6 deviații standard sub media vârstei).

III. SCHEMA TERAPEUTICĂ CU rhGH A COPIILOR CU DEFICIENȚĂ STATURALĂ

Terapia cu rhGH (somatropin) trebuie inițiată și monitorizată, în toate circumstanțele, de către un endocrinolog cu expertiză în terapia cu GH la copii.

Se administrează somatropină biosintetică în injecții subcutanate zilnice în dozele recomandate pentru fiecare tip de afecțiune - în medie 25 - 75 mcg/kg corp/zi până la terminarea creșterii (a se vedea mai jos paragraful IV.3. "situații de oprire definitivă a tratamentului") sau apariția efectelor adverse serioase (vezi prospectele). Administrarea preparatelor de somatropină biosimilare se face după scheme asemănătoare.

IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA COPIILOR DIN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU rhGH (SOMATROPINUM)

IV.1. Evaluarea și reevaluarea pacienților se face de către un medic specialist dintr-o clinică universitară de Endocrinologie sau cu compartiment de endocrinologie cu experiență în terapia cu GH (București, Craiova, Constanța, Iași, Tg. Mureș, Cluj, Timișoara) numit evaluator.

Se apreciază la interval de 6 luni următorii parametri:

a. auxologici

b. de laborator (hemogramă, biochimie, IGF1, funcție tiroidiană și dacă este cazul adrenală, gonadică, evaluarea metabolismului glucidic anual în nanismele GH suficiente);

c. clinic (efecte adverse).

Problemele persistente și necorectabile de aderență la tratament trebuie considerate parte a procesului de reevaluare.

IV.2. Criterii de apreciere a eficienței terapiei:

În cursul primului an de tratament:

- în GHD un câștig DS talie de cel puțin 0,5
- în nanismele GH suficiente un câștig în DS talie de cel puțin 0,3

În cursul următorilor ani de tratament:

- reducerea progresivă a deficitului statural (DS)

Rezultatul reevaluării poate fi:

- Ajustarea dozei zilnice
- Oprirea temporară sau definitivă a tratamentului.

Conduita față de pacienții la care se declanșează spontan pubertatea (la vârsta normală) în timpul tratamentului cu somatropin

- se recomandă reevaluarea pacientului și ajustarea dozelor în funcție de rezultat

IV.3. Situații de oprire definitivă a tratamentului pentru promovarea creșterii:

- Vârsta osoasă 14 ani la fete și 15,5 ani la băieți sau
- Viteza de creștere sub 2,5 cm pe an sau
- Refuzul părinților, al susținătorilor legali sau al copilului peste 12 ani

Prescriptori: medici endocrinologi și/sau medici nefrologi (pentru I. 1.3 - insuficiența renală cronică). Aceștia vor asigura supravegherea evoluției clinice a pacientului, a corectitudinii administrării și a complianței între evaluări.

DCI: SOMATROPINUM

I. Definiția afecțiunii

Sindromul Prader-Willi (SPW) este o afecțiune genetică definită prin: hipotonie neonatală cu marcate dificultăți alimentare și deficit de creștere în primele luni de viață, dismorfie facială caracteristică, hipostatură, extremități mici, obezitate cu debut în copilărie, hipogonadism, retard mintal ușor/moderat și comportament particular.

II. Stadializarea afecțiunii

Sindromul Prader Willi evoluează practic în 2 etape mari:

- Prima etapă caracterizată prin hipotonie marcată și dificultăți la alimentare (copilul necesitând frecvent gavaj), care duc la creștere insuficientă; etapa este limitată la primele luni de viață până la un an;
- A doua etapă debutează de obicei în jurul vârstei de un an și constă în creșterea apetitului cu consum exagerat de alimente care duce la apariția unei obezități marcate. Dezvoltarea psiho-motorie este ușor/moderat întârziată.

III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

Hipersensibilitatea la somatotropină sau la oricare dintre excipienții produsului contraindică începerea medicației cu hormon de creștere.

Diagnosticul de SPW trebuie confirmat prin teste genetice adecvate.

Tratamentul cu hormon de creștere la pacienții cu SPW este indicat a fi început după vârsta de 2 ani.

Boala afectează în mod egal ambele sexe și tratamentul se face la fel la băieți și la fete.

Se recomandă ca tratamentul să fie introdus după realizarea unui bilanț: dozarea hormonului de creștere, măsurarea IGF-1, înregistrarea unui traseu polisomnografic.

La pacienții cu deficit izolat de STH instalat în copilărie (fără manifestări de boală hipotalamo-hipofizară sau antecedente de iradiere craniană), trebuie recomandate două teste în dinamică, exceptându-i pe cei cu concentrație mică de IGF-1 (scorul deviației standard < 2) la care se poate efectua un singur test. Valorile limită ale testului în dinamică trebuie să fie stricte.

În sindromul Prader-Willi tratamentul nu este indicat la copiii cu un ritm de creștere mai mic de 1 cm pe an, dar și la cei la care cartilajele de creștere sunt deja închise.

La pacienții adulți cu SPW, experiența privind tratamentul de lungă durată este limitată.

Dacă se instalează diabetul zaharat, se întrerupe administrarea de hormon de creștere.

Nu se recomandă începerea tratamentului în apropierea debutului pubertății.

IV. Tratament (doze, condiții de scădere a dozelor, perioada de tratament)

GENOTROPIN(R) 16 UI (5,3 mg); GENOTROPIN(R) 36 UI (12 mg) -

Somatropinum

Dozele și schema de administrare trebuie să fie individualizate.

Somatropin se administrează injectabil, subcutanat, iar locul administrării trebuie schimbat pentru a preveni lipoatrofia.

În SPW tratamentul duce la îmbunătățirea creșterii și a compoziției organismului (raportului masă musculară/țesut gras) la copii.

În general, se recomandă doza de 0,035 mg somatotropină/kg/zi sau 1 mg somatotropină/m²/zi. Doza zilnică nu trebuie să depășească 2,7 mg somatotropină.

Dozele recomandate la copii

Indicație	Doza zilnică în mg/kg	Doza zilnică în mg/mp
Sindromul Prader-Willi la copii	0,035	1

Tratamentul cu hormon de creștere se recomandă în general până la închiderea cartilajelor de creștere

Somatropin nu trebuie amestecat cu alte medicamente și trebuie reconstituit numai cu ajutorul solventului furnizat.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Monitorizarea tratamentului se realizează prin evaluare periodică (la 3 luni), cu aprecierea creșterii și dozarea GH.

În caz de miozită (foarte rar), se administrează o formă de Somatropin fără meta-cresol.

Somatotropina poate induce rezistență la insulină și, la anumiți pacienți, hiperglicemie. De aceea, pacienții trebuie supravegheați pentru a se evidenția o eventuală intoleranță la glucoză.

La pacienții cu diabet zaharat manifest, instituirea tratamentului cu somatotropina poate necesita ajustarea terapiei antidiabetice.

Se recomandă insistent testarea funcției tiroidiene după începerea tratamentului cu somatotropina și după modificările dozei.

În cazul deficitului de hormon de creștere secundar tratamentului afecțiunilor maligne, se recomandă urmărirea atentă a semnelor de recidivă a neoplaziei.

Copiii care șchiopătează în timpul tratamentului cu somatotropină trebuie examinați clinic privitor la posibile deplasări ale epifizelor la nivelul șoldului.

Dacă apar cefalee severă/recurentă, tulburări de vedere, greață și/sau vărsături, se recomandă examinarea fundului de ochi pentru evidențierea unui eventual edem papilar.

La pacienții cu risc crescut pentru diabet zaharat (de exemplu, antecedente heredo-colaterale de diabet zaharat, obezitate, rezistență severă la insulină, acanthosis nigricans) trebuie efectuat testul de toleranță la glucoză orală.

Doza optimă a hormonului de creștere trebuie verificată la fiecare 6 luni.

VI. Criterii de excludere din tratament:

Somatropin nu trebuie utilizat dacă există semne de activitate tumorală; tratamentul antitumoral trebuie definitivat înaintea începerii terapiei cu Somatropin.

Somatropin nu trebuie utilizat pentru stimularea creșterii la copiii cu nucleii de creștere epifizari închiși.

Pacienții cu afecțiuni acute severe, cu complicații survenite după intervenții chirurgicale pe cord deschis, intervenții chirurgicale abdominale, politraumatisme, insuficiență respiratorie acută sau stări similare, nu trebuie tratați cu Somatropin.

Tratamentul cu Somatropin trebuie întrerupt în condițiile efectuării transplantului renal.

Tratamentul cu Somatropin trebuie întrerupt dacă apare sarcina.

VII. Prescriptori

Tratamentul cu Somatropin este indicat a fi prescris de medicii din specialitățile Genetică Medicală, Pediatrie sau Endocrinologie.

DCI: IMUNOGLOBULINA NORMALĂ PENTRU ADMINISTRARE INTRAVASCULARĂ

I. Utilizare în condiții de spitalizare de scurtă durată într-o secție de neurologie

Indicații

- Tratamentul de consolidare a remisiunii în neuropatiile imunologice cronice (polineuropatii inflamatorii cronice demielinizante, neuropatia motorie multifocală, neuropatiile paraproteinemice, paraneoplazice, vasculitice)
 - Tratamentul de consolidare a remisiunii în miopatiile inflamatorii cronice (polimiozita, dermatomiozita) la pacienții cu efecte adverse sau fără beneficiu din partea terapiei cu corticosteroizi
 - Tratamentul pacienților cu miastenia gravis rapid progresivă, pentru echilibrare înainte de timectomie
 - Tratamentul afecțiunilor paraneoplazice ale sistemului nervos central și al encefalitei Rasmussen
- Doza: 1 - 2 g/kg corp/cură
Durata curei: 2 - 5 zile
Repetiția curelor la 4 - 6 săptămâni

II. Utilizare în condiții de spitalizare în secția de neurologie sau terapie intensivă neurologică

Indicații

- Tratamentul poliradiculonevritei acute Guillain Barre
 - Tratamentul decompensărilor acute ale neuropatiilor cronice demielinizante autoimune
 - Tratamentul acut al crizei miastenice
- Doza: 2 g/kg corp/cură
Durata curei: 5 zile

DCI: RIBAVIRINUM

Indicații

Pacienții cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomo-patologic și infecție virală cu virusul hepatitei C, cu replicare activă (titruri > 100 ARN VHC copii/mL), cu eRFG > 50 mL/min.

Tratament

Ținta

Reducerea titrului sau titrului copii ARN VHC/mL cu 2 log sau nedetectabil.

Doze

Ribavirinum, în doze adaptate gradului deficitului funcțional renal:

Stadiul BCR	Ribavirinum
1 - 2 (eRFG > 60 mL/min)	800 - 1200 mg în două doze
3 - 4 (eRFG 15 - 59 mL/min)	400 - 800 mg (Nu este recomandată când eRFG < 50 mL/min)
5 (eRFG < 15 mL/min)	Nu este recomandată

După 3 luni se testează răspunsul la terapie: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se oprește terapia anti-virală.

Monitorizare

Răspunsul la terapia anti-virală la 3 luni (titru copii ARN VHC)

Prescriptori: Medici în specialitatea nefrologie.

DCI: PEGINTERFERONUM ALFA 2B

Indicații

Pacienții cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomo-patologic și infecție cu virusul hepatitei C cu replicare activă [(titruri > 100 ARN VHC copii/mL)] sau virusul hepatitei B cu replicare virală activă [AgHbe pozitiv și > 10⁴ copii VHB ADN/mL].

Tratament

Ținta

Reducerea titrului copii ARN VHC/mL cu 2 log sau nedetectabil, sau reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 și negativarea AgHBe.

Doze

Peginterferonum alfa 2b, în doze adaptate gradului deficitului funcțional renal:

Stadiul BCR	Peginterferonum alfa 2b
1 - 2 (eRFG > 60 mL/min)	1,5 mcg/kg - săptăm., s.c.
3 - 4 (eRFG 15 - 59 mL/min)	1 mcg/kg - săptăm., s.c.
5 (eRFG < 15 mL/min)	1 mcg/kg - săptăm., s.c.

În infecția cu virusul hepatitei C se testează răspunsul la terapie după 3 luni: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se oprește terapia anti-virală.

În infecția cu virusul hepatitei B se testează răspunsul la terapie după 4 luni: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se oprește terapia anti-virală.

Monitorizare

Răspunsul la terapia anti-virală (virusul hepatitei C) la 3 luni (titru copii ARN VHC)

Răspunsul la terapia anti-virală (virusul hepatitei B) inițial la 4 luni (titru copii AdN VHB), apoi la 6 luni.

Prescriptori

Medici în specialitatea nefrologie

DCI: PEGINTERFERONUM ALFA 2A

Indicații

Pacienții cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomo-patologic și infecție cu virusul hepatitei C cu replicare activă [(titruri > 100 ARN VHC copii/mL)] sau virusul hepatitei B cu replicare virală activă [AgHbe pozitiv și > 10⁴ copii VHB ADN/mL].

Tratament

Ținta

Reducerea titrului copii ARN VHC/mL cu 2 log sau nedetectabil, sau reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 și negativarea AgHBe.

Doze

Peginterferonum alfa 2a, în doze adaptate gradului deficitului funcțional renal:

Stadiul BCR	Doza Peginterferonum alfa 2a
1 - 2 (eRFG > 60 mL/min)	180 mcg/săpt., s.c.
3 - 4 (eRFG 15 - 59 mL/min)	135 mcg/săpt., s.c.
5 (eRFG < 15 mL/min)	135 mcg/kg - săpt., s.c.

În infecția cu virusul hepatitei C se testează răspunsul la terapie după 3 luni: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se oprește terapia anti-virală.

În infecția cu virusul hepatitei B se testează răspunsul la terapie după 4 luni: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se oprește terapia anti-virală.

Monitorizare

Răspunsul la terapia anti-virală (virusul hepatitei C) la 3 luni (titru copii ARN VHC)

Răspunsul la terapia anti-virală (virusul hepatitei B) inițial la 4 luni (titru copii ADN VHB), apoi la 6 luni.

Prescriptori

Medici în specialitatea nefrologie

DCI: LAMIVUDINUM

Indicații

Pacienții cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomopatologic și infecție virală cu virusul hepatitei B, cu replicare activă [AgHBe pozitiv și $> 10^4$ copii VHB ADN/mL].

Tratament

Ținta

Reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 și negativarea AgHBe.

Doze

Lamivudinum, în doze adaptate gradului deficitului funcțional renal:

	eRFG (mL/min)				
	≥ 50	30 - 50	10 - 29	< 10	HD
Lamivudina	100 mg p.o. la 24 ore	100 mg inițial, apoi 50 mg, p.o. la 24 ore	100 mg inițial, apoi 25 mg, p.o. la 24 ore	35 mg inițial, apoi 15 mg, p.o. la 24 ore	35 mg inițial, apoi 10 mg, p.o. la 24 ore

După 4 luni se testează răspunsul la terapie: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni la cei AgHBe pozitiv și nedefinit la cei AgHBe negativ cu monitorizare la 6 luni, iar dacă este negativ, se oprește terapia anti-virală.

Monitorizare

Răspunsul la terapia anti-virală inițial la 4 luni (titru copii ADN VHB), apoi la 6 luni. Apariția rezistenței impune utilizarea altui anti-viral (adefovirum, entecavirum).

Prescriptori

Medici în specialitatea nefrologie

DCI: DOLUTEGRAVIRUM

I. Definiția afecțiunii

Infecția HIV/SIDA este o infecție cu virusul imunodeficienței umane, cronică, progresivă, care afectează și elimină celulele sistemului imun responsabil de apărarea nespecifică, dar mai ales specifică. În lipsa unui tratament antiviral, evoluția este spre deces prin boli infecțioase cu germeni oportuniști. Evoluția bolii grefată de infecțiile secundare reprezintă o presiune permanentă asupra sistemului de sănătate.

II. Stadializarea afecțiunii

Conform definiției CDC revizuite în 2003, infecția HIV/SIDA recunoaște:

- stadiul I, când limfocitele CD4 sunt $> 500/\text{ml}$ sau procentual $\geq 29\%$ și nu sunt manifestări clinice;
- stadiul II, când limfocitele CD4 sunt între 200 și 499/ml sau procentual între 14 și 28%;
- stadiul III, când limfocitele CD4 $< 200/\text{ml}$ sau $< 14\%$ din nr. total.

Manifestările clinice pot sugera stadiul imunologic, dar nu sunt obligatorii pentru încadrarea într-unul din stadii.

Terapia antivirală produce o supresie a replicării virusului, transformând infecția cronică progresivă într-o infecție cronică inactivă, eliminând numeroasele morbidități.

În acest sens, în prezent se folosește o asociere de medicamente antivirale din mai multe clase, care să asigure efectul antiviral și să prevină apariția rezistenței - asociere și secvențiere conform ghidurilor naționale și internaționale.

Dolutegravir aparține unei clase noi de medicamente ARV (inhibitori de integrază), fiind, cronologic, al doilea produs recomandat la noi în țară.

III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):

- pacienți adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, infectați cu HIV-1, fără rezistență documentată sau suspectată clinic la clasa inhibitorilor de integrază;
- naivi la terapia ARV - fără scheme anterioare de tratament;
- experimentați la terapia ARV - dar nu la clasa inhibitorilor de integrază și fără rezistență documentată la această clasă.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți 12 - 18 ani

Farmacocinetica dolutegravirum la această categorie de pacienți infectați cu HIV-1 și expuși tratamentului cu antiretrovirale a indicat că o doză orală de 50 mg dolutegravirum o dată pe zi a condus la o expunere la dolutegravirum comparabilă

cu cea observată la adulții tratați cu dolutegravirum 50 mg pe cale orală, o dată pe zi.

Vârstnici

Analiza farmacocinetică populațională a dolutegravirum în care s-au folosit date obținute de la adulți infectați cu HIV-1 a demonstrat că nu a existat niciun efect clinic relevant din punct de vedere al vârstei asupra expunerii la dolutegravirum.

Insuficiență renală

Clearance-ul renal al substanței active nemodificate este o cale minoră de eliminare pentru dolutegravirum. Nu este considerată necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Dializa: dolutegravirum nu a fost studiat la pacienții care fac dializă.

Insuficiență hepatică

Dolutegravirum este metabolizat și eliminat în principal de ficat. Nu este considerată necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată.

Sarcina

Nu sunt date despre riscul fetal la femeia HIV+ sub terapie cu dolutegravirum. Testele de laborator nu au arătat scăderea fertilității sau risc mutagen.

Sex

Analizele de farmacocinetică populațională care au folosit datele farmacocinetice cumulate din studiile de fază IIB și de fază III pentru adulți nu au evidențiat efecte clinic relevante din punct de vedere al sexului asupra expunerii dolutegravirum.

Rasă

Analizele de farmacocinetică populațională nu au evidențiat efecte clinic relevante din punct de vedere al rasei asupra expunerii dolutegravirum.

IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Doza recomandată de dolutegravirum este de 50 mg (un comprimat) oral o dată pe zi, pentru pacienții infectați cu HIV-1.

Modificarea dozelor:

Administrarea concomitentă cu etravirină plus inhibitorii de protează bustați (Darunavir/r; Atazanavir/r; Lopinavir/r;) nu necesită ajustarea dozei de dolutegravirum.

Administrarea concomitentă cu etravirină fără inhibitori de protează bustați nu se face în doza de 50 mg/zi.

Administrarea concomitentă cu Tipranavir/r; Fosamprenavir/r și Nevirapine nu se poate face în doza de 50 mg/zi.

Asocierea cu alte clase de medicamente impune verificarea interacțiunilor conform datelor cunoscute. Acest lucru este de altfel valabil pentru toate medicamentele antiretrovirale și nu numai.

Durata tratamentului ARV este pe toată durata vieții, în condițiile în care se menține supresia virală ca urmare a eficienței schemei și a complianței pacientului.

În condițiile apariției eșecului virusologic, conduita va fi dată de rezultatele testelor de rezistență și conform ghidurilor în vigoare.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Clinic: se impune în primele 2 săptămâni posibilitatea apariției sindromului de reconstrucție imună sau a reacțiilor de hipersensibilizare necunoscute.

Parametrii biochimici:

- creatinina serică și enzimele hepatice: ALT, AST, GGTP
- de verificat după 2 săptămâni de la inițierea dolutegravirum, apoi la 6 luni conform ghidurilor în vigoare.

Ambele situații nu necesită neapărat oprirea schemei în întregime a dolutegravirumului, medicul specialist fiind cel care va acționa conform practicii locale și RCP-ului produselor.

Parametrii imunologici și virusologici:

- HIV-RNA, CD4;
- la 6 luni de la inițierea schemei de tratament care conține și dolutegravirum.

Obținerea supresiei virale permite continuarea schemei respective. Lipsa unui răspuns virusologic după 9 - 12 luni de la inițierea terapiei impune reevaluarea schemei, conform ghidului național.

VI. Criterii de excludere din tratament

- pacienții cu hipersensibilizare cunoscută la substanța de bază sau la excipienți;
- concomitența unei suferințe hepatice cu valori TGP, TGO de 5 ori mai mari decât valorile normale;
- pacienții cu dializă, la care nu sunt date asupra nivelurilor serice de dolutegravirum.

VII. Reluare tratament (condiții)

Dolutegravirum se poate relua în schema terapeutică, dacă:

- nu a fost anterior oprit pentru alergie și/sau hipersensibilizare;
- testele de rezistență nu documentează mutații specifice care să crească FC (fold change).

VIII. Prescriptori

Medicii specialiști în boli infecțioase din centrele regionale HIV și din spitalele de boli infecțioase din țară care au dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu [Hotărârea Guvernului nr. 720/2008](#), cu modificările și completările ulterioare.

DCI Combinații (Ledipasvirum+Sofosbuvirum)

1. Criterii de includere

Pacienții post transplant hepatic indiferent de gradul de fibroză.

2. Criterii de excludere/contraindicații:

- Pacienții cu insuficiență renală severă (rata de filtrare glomerulară <30ml/min la 1,73 m², creatinina serică > 2mg/dL)
- Pacienții a căror durată estimată de viață se apreciază că va fi mai mică de 1 an.
- Contraindicațiile Ribavirinei (daca este cazul): sarcina (cu test de sarcină la start, pe parcursul terapiei + anticoncepționale și încă 6 luni de la terminarea tratamentului), alăptarea, ~~soțul/soției gravide.~~
- Pacienții coinfectați cu HIV cu CD4 mai mic de 200 celule pe mm³
- Contraindicațiile medicamentoase: vezi Rezumatului Caracteristicilor Produsului DCI Combinații (Ledipasvirum + Sofosbuvirum)

3. Tratament

DCI Combinații (90 mg ledipasvirum plus 400 mg sofosbuvirum co-formulate într-o singură tabletă) o tabletă pe zi + Ribavirină 1000mg sau 1200 mg în funcție de greutatea corporală. **Durata tratamentului este de 12 săptămâni**

- La cirozele decompensate se începe cu **Ribavirină** 600 mg/zi și dozele se cresc treptat în funcție de toleranța pacientului până la doza maximă tolerată, conform recomandărilor din RCP-ul produsului). **Durata tratamentului este de 12 săptămâni.**
- La pacienții cu intoleranță la Ribavirină, la pacienții cu hemoglobina ≤10 g/dl și la cei la care valorile hemoglobinei scad sub 8,5/dl în ciuda reducerii treptate a dozelor (reducerea dozelor de Ribavirină se face „în trepte”, începând de la hemoglobina 10g/dL, cu 200mg) tratamentul se face **fără Ribavirină. Durata tratamentului este de 12 săptămâni.**
- Coinfecția cu HBV-evidentă sau ocultă, cu viremie prezentă, se tratează concomitent și pentru virusul B (cu analogi nucleotidici/zidici).

4. Monitorizarea tratamentului

- După obținerea răspunsului terapeutic viral- pacienții vor fi monitorizați în centrele de transplant conform protocoalelor specifice pacienților transplantați.
- Pacienții cu ciroză hepatică intră și în sistemul de monitorizare standardizat în centrele de gastroenterologie: evaluare la 6 luni a probelor biologice,

AFP,ecografie(la suspiciunea de HCC-CT sau-IRM cu substanță de contrast,după caz), endoscopie.

5. Criterii de evaluare a rezultatului medical

- a) *Raspuns virusologic sustinut (SVR):*** ARN-VHC nedetectabil la sfarsitul tratamentului și la 12 saptamani de la sfarsitul tratamentului.
- b) *Raspuns tardiv:*** ARN-VHC detectabil la sfarsitul tratamentului dar cu valori sub limita de 15UI/ml. ARN-VHC nedetectabil la 12 saptamani de la sfarsitul tratamentului
- c) *Lipsa de raspuns:*** ARN-VHC detectabil-Valori peste 15 ul/ml la sfarsitul tratamentului.In aceasta situatie nu se mai determina ARN-VHC la 12 saptamani de la sfarsitul tratamentului.
- d) *Recadere:*** ARN-VHC nedetectabil la sfarsitul tratamentului și ARN-VHC cu valori peste 15UI/ml la 12 saptamani de la sfarsitul tratamentului.

6. Prescriptori

Medicii din specialitatea gastroenterologie din centrele în care s-a efectuat transplantul hepatic.

DCI Combinații (Ledipasvirum+Sofosbuvirum)

I. Definiție

Ciroza hepatică VHC decompensată reprezintă stadiul final al afecțiunii hepatice induse de infecția virală C și se caracterizează prin prezența (actuală sau în antecedente) a complicațiilor (ascită, hemoragie digestivă, icter, encefalopatie etc.) și un scor Child Pugh B sau C (mai mare sau egal cu 7 puncte). Scopul tratamentului îl constituie obținerea unui răspuns viral susținut (RVS). În absența RVS, supraviețuirea pacienților cu ciroza hepatică VHC decompensată este de numai 50% la 5 ani. Beneficiile potențiale ale obținerii RVS în ciroza hepatică decompensată sunt: prevenirea complicațiilor, reducerea mortalității, ameliorarea funcției hepatice (albumina, INR, bilirubina) și scorului MELD și recompensarea cirozei în 30-50% din cazuri, cu posibilă excludere de pe lista de transplant datorită ameliorării condiției hepatice, creșterea calității vieții și, un beneficiu controversat, reducerea riscului apariției hepatocarcinomului. Eradicarea virusologică (RVS) nu înlătură riscul progresiei cirozei către insuficiența hepatică cu indicație de transplant hepatic, riscul complicațiilor hipertensiunii portale și riscul hepatocarcinomului, de aceea monitorizarea atentă a pacienților (pentru funcția hepatică, hipertensiunea portală și riscul de hepatocarcinom) rămâne o recomandare esențială în cazul acestor pacienți, chiar după obținerea RVS.

Ratele de SVR, cu regimurile terapeutice actuale în cazul pacienților cu ciroza hepatică decompensată sunt de aproximativ 60-85% pentru ciroza hepatică Child-Pugh C și B, respectiv.

II. Criterii de includere

Pacienții cu ciroza hepatică cu virus C decompensată (scor Child-Pugh – mai mare sau egal cu 7 puncte)

III. Diagnostic și evaluarea stadiului de ciroză hepatică cu virus C decompensată

Evaluarea pacienților cu ciroză decompensată se realizează în serviciile de Gastroenterologie din centrele București, Brașov, Cluj, Constanța, Craiova, Galați, Iași, Oradea, Sibiu, Târgu Mureș, Timișoara și are ca scop stabilirea etiologiei virale C a cirozei, existența cirozei decompensate, dovedirea inexistenței unor complicații, comorbidități sau a unor tratamente care contraindică terapia.

a. Stabilirea etiologiei

- Anticorpi anti VHC- pozitivi
- Viremie detectabilă (peste limita de detecție-15 ul/ml – dar indiferent de valoare).

b. Evaluarea existenței unor infecții concomitente: VHB (AgHBs, Ac anti HBc, antiHBs, ADN VHB, antiVHD) Coinfecția cu HBV cu viremie VHB

prezenta. Tratamentul poate incepe daca se face concomitent și terapia pentru virusul B (cu analogi nucleotidici/nucleosidici).

HIV/ ARN HIV (in acest ultim caz pacientul va fi tratat impreuna cu medicul infectonist)

c. *Constatarea altor cauze de afectare hepatică (prezenta lor nu contraindica tratamentul)*

- Alcool (este necesara documentarea abstinentei dupa minimum 3 luni)
- Sindrom metabolic/NASH;
- Afectiuni autoimune (crioglobulinemie mixt esentiala, hepatita autoimună etc.)

d. *Existența cirozei:*

- ***Criterii clinice, biologice, ecografice, endoscopice documentate corespunzator***
- Fibromax sau Fibroscan (in cazul pacientilor cu ciroza compensata la momentul evaluarii dar cu episoade de decompensare documentate in antecedente) care certifica stadiul F4
- PBH (efectuata anterior si care certifica stadiul F4 METAVIR)
- Transaminazele serice (indiferent de valoare)

e. *Afirmarea decompensării:*

- Albumina
- Bilirubina totală și conjugată
- TP (INR)
- Prezenta ascitei (actual sau in antecedente)
- Prezenta encefalopatiei hepatice (actual sau in antecedente)
- Prezenta in antecedente a unui episod de hemoragie digestiva superioara/peritonita bacteriana spontana/sindrom hepato-renal
- Se va calcula scorul Child-Pugh (>6) si scorul MELD (>10)
- Endoscopie (depistarea varicelor esofagiene sau a gastropatiei portal-hipertensive)
- Ecografie (criterii ciroza: ascita, structura nodulara, modificari ale vascularizatiei hepatice)
- Examen lichid de ascită (albumină, glucoză, examen citologic, număr elemente și tip (examen cantitativ si calitativ)

f. *Pacientul va fi evaluat pentru prezenta complicațiilor cu impact asupra deciziei de tratament::*

- Hepatocarcinom (HCC):
 - AFP
 - CT sau RMN cu substanța de contrast in ultimele 3 luni anterior initierii terapiei antivirale (obligatoriu a se efectua tuturor pacientilor cu ciroza hepatica VHC decompensata clasa Child B/C)

- In cazul in care pacientul cu ciroza hepatica decompensata si HCC efectueaza sau a efectuat tratament pentru HCC (resectie/RFA/TACE) – acest pacient va primi tratament antiviral dupa o perioada de urmarire a nodulului tumoral post-tratament de 6 luni si cu dovada raspunsului complet la tratament al HCC (CT/ RMN in ultima luna anterior initierii terapiei antivirale)
- Anemia: in functie de valorile Hemoglobinei serice la start, medicul curant va decide asocierea sau nu a Ribavirinei
- Insuficiența renală
 - Creatinina serică
 - Uree
 - Clearance creatinina cu calcularea RFG

g. Comorbidități: cardio-vasculare, renale, pulmonare, cerebrale. Va fi necesar avizul medicului specialist la inițierea tratamentului

h. Lista completă a medicamentelor pe care le ia pacientul.

IV. Criterii de excludere/contraindicații:

- Sarcina: test de sarcina pozitiv la femeile la vârstă fertilă. Testul se face la inițierea tratamentului, lunar pe durata tratamentului daca pacienta nu utilizeaza metode de contraceptie eficiente și 6 luni după terminarea curei (in cazul in care pacienta primește RBV)/ sau o luna după terminarea curei (in cazul in care pacienta nu primește RBV)
- Femeile la vârstă fertilă vor utiliza metode contraceptive pe durata tratamentului și inca 6 luni după terminarea tratamentului (in cazul in care pacienta primește RBV)/ sau o luna după terminarea tratamentului (in cazul in care pacienta nu primește RBV)
- Alăptarea
- Cancerul hepatic grefat pe ciroză (daca nu are indicatie de transplant hepatic) sau netratat
- Cancere extrahepatice în evoluție sau cu mai puțin de 5 ani de urmarire
- Insuficiența renală severă gradul IV-V (pacienti in dializa cronica sau cu rata de filtrare glomerulară sub 30ml/min la 1,73 m2)
- Pacienții coinfectați cu HIV cu CD4 mai mic de 200 celule pe mm3 (vor fi tratați impreuna cu medicul infectionist)
- Partenerii masculini ai soției gravide
- Scorul MELD mai mare de 20 puncte (vor intra pe lista de așteptare pentru transplant și vor fi tratați după efectuarea transplantului; si acesti pacienti pot primi tratamentul antiviral in functie de decizia si sub urmarirea medicului hepatolog de transplant, in functie de perioada de asteptare pe lista si de complicatiile asociate)

- Interacțiunile medicamentoase sunt multiple și vor fi evaluate prin consultarea Rezumatului Caracteristicilor Produsului DCI Combinații (Ledipasvirum+Sofosbuvirum)

V. Tratament

- DCI Combinații** (90 mg ledipasvirum plus 400 mg sofosbuvirum co-formulate într-o singură tabletă) o tabletă pe zi + *Ribavirina* 600mg/zi administrată cu alimente. Dacă este bine tolerată se poate crește doza până la 1000 mg la pacienții sub 75 Kg sau 1200 mg la cei peste 75 Kg. La pacienții la care, sub tratament, valorile hemoglobinei scad sub 10 g/dL, reducerea dozelor de Ribavirina se face „în trepte”, începând de la hemoglobina 10g/dL, cu 200mg. În cazul în care reducerea dozelor de Ribavirina nu conduce la restabilirea nivelului de hemoglobină, durata tratamentului va fi de 12 săptămâni chiar dacă se optează pentru eliminarea completă a Ribavirinei din schema terapeutică
- DCI Combinații** (90 mg ledipasvirum plus 400 mg sofosbuvirum co-formulate într-o singură tabletă) *fără Ribavirină* la pacienții cu intoleranță/contraindicații la Ribavirină sau la cei cu hemoglobina $\leq 10\text{g/dL}$ la inițierea tratamentului

VI. Durata tratamentului

- 12 săptămâni în administrarea cu Ribavirina inclusiv la pacienții la care se optează reducerea dozelor de Ribavirină ca urmare a scăderii nivelului de hemoglobina sau eliminarea completă a Ribavirinei din schema terapeutică
- 24 săptămâni fără Ribavirină doar la pacienții cu intoleranță/contraindicații la Ribavirină sau la cei cu hemoglobină $\leq 10\text{g/dL}$ la inițierea tratamentului

VII. Monitorizarea tratamentului

a. Urmărirea pacientului în timpul tratamentului:

- Datorită prezentei cirozei hepatice decompensate și datelor limitate cu privire la siguranța terapiei cu antivirale directe, la acești pacienți, se recomandă monitorizarea clinică și de laborator frecventă a acestor pacienți, preferabil în centre cu experiență crescută în îngrijirea pacienților cu ciroza hepatică avansată
- Pacienții vor fi urmărit lunar în cursul tratamentului (clinic, biologic, ecografic – la nevoie CT/RMN dacă există suspiciunea de HCC).
- Viremia se determină la sfârșitul terapiei și la 12 săptămâni de terminarea tratamentului
- Pacienții co-infecțati VHC-HIV vor fi urmărit împreună cu medicul infecționist în evidența caruia se afla.

b. Urmărirea post terapie

- Chiar dacă VHC este eradicat în urma tratamentului (obținerea RVS), ciroza hepatică persistă. De aceea, pacienții cu ciroza hepatică vor fi urmăriți conform protocoalelor specifice pentru hipertensiunea portală (clinic, biologic, ecografic, endoscopic) și HCC (ecografie, AFP)

VIII. Criterii de evaluare a rezultatului medical

- Raspuns virusologic sustinut (SVR):* ARN-VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului (săptămâna 12 sau 24 după caz) și la 12 săptămâni de la sfârșitul tratamentului.
- Raspuns tardiv:* ARN-VHC detectabil la sfârșitul tratamentului (săptămâna 12 sau 24 după caz) dar cu valori sub limita de 15UI/ml. ARN-VHC nedetectabil la 12 săptămâni de la sfârșitul tratamentului
- Lipsa de raspuns:* ARN-VHC detectabil-Valori peste 15 ul/ml la sfârșitul tratamentului. În această situație nu se mai determină ARN-VHC la 12 săptămâni de la sfârșitul tratamentului.
- Recadere:* ARN-VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului (săptămâna 12 sau 24 după caz) și ARN-VHC cu valori peste 15UI/ml la 12 săptămâni de la sfârșitul tratamentului.

IX. Prescriptori

- a. Medicii gastroenterologi în contract cu CAS din centrele: București, Brașov, Cluj, Constanța, Craiova, Galați, Iași, Oradea, Sibiu, Târgu Mureș, Timișoara.
- b. În cazul pacienților confectați cu HIV tratamentul va fi administrat în echipă multidisciplinară (gastroenterolog-infectiologist-personal de suport)”

DCI: Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum + Dasabuvirum

I. Pacienții cu Fibroză 3 sau F4 (ciroză compensată)

1. Criterii de includere

- a) Pacienții cu F3 naivi (fără tratamente antivirale anterioare)
- b) Pacienții cu F3 experimentați la tratamentul cu interferon
- c) Pacienții cu F4 (ciroză compensată -Child Pugh ≤ 6) naivi
- d) Pacienții cu F4 (ciroză compensată Child-Pugh ≤ 6) experimentați la tratamentul cu interferon
- e) Pentru coinfectia VHC+HIV, -tratamentul va fi recomandat si monitorizat in centrele regionale HIV
- f) Pacientii cu co-infecție sau infecție ocultă cu virus B vor face concomitent tratament cu analogi nucleozidici/tidici (Lamivudina/ Entecavir/Tenofovir)
- g) Pacientii cu hepatocarcinom – pot fi tratați dacă au indicație de transplant hepatic sau HCC a fost tratat prin rezecție sau ablație, fără semne de recurență (CT/IRM cu substanță de contrast) la 6 luni de la procedură. Medicul curant va analiza beneficiile comparativ cu riscurile în decizia sa privind inițierea tratamentului antiviral având în vedere că la pacienții cu hepatocarcinom tratați anterior s-a constatat o rată de recidivă a bolii neoplazice de aproximativ 50%, din care cea mai mare parte (70%) au prezentat forme grave, multicentrice, la care nu s-a putut efectua tratament curativ.

2. Evaluarea preterapeutică

- a. Evaluarea fibrozei hepatice(Metavir) prin:
 - Punctie biopsie hepatica (PBH)sau
 - Fibromax
- b. ARN-VHC cantitativ(peste limita de detecție-15 UI/ml)-indiferent de valoare.
- c. Transaminazele serice (ALT,AST) indiferent de valoare
- d. Hemograma
- e. Albumina serica
- f. Bilirubina
- g. TP (INR)- pentru F-4 se calculează scorul Child-Pugh care trebuie să fie ≤ 6
- h. AFP. In cazul in care nivelul seric al AFP depaseste 50 ng/ml, se recomanda examen CT sau IRM abdomen cu substanta de contrast i.v.
- i. Creatinina serică
- j. Clearece creatininic- rata de filtrare glomerulară
- k. Ecografia abdominală(suspiciunea de HCC va impune și CT si sau IRM cu substanță de contrast)
- l. Endoscopie (varice esofagiene,risc de sangerare,gastropatie portal-hipertensivă)
- m. Evaluarea existenței unor infecții concomitente:VHB (AgHBs, Ac anti HBc; dacă unul este pozitiv se determină viremia VHB si Ac anti VHD),HIV.
- n. Excluderea/constatarea altor cauze de afectare hepatică
 - Consumul de alcool

- Sindrom metabolic-NASH
 - Boli autoimune (hepatita autoimună)
- o. Boli asociate (pulmonare,cardiace,renale,etc)- consultarea si acordul specialistilor respectivi pentru tratamentul antiviral
 - p. Evaluarea si inregistrarea corecta si completa a medicamentelor utilizate de pacient in vederea evitarii contraindicatiilor sau interactiunilor medicamentoase(vezi Rezumatul Caracteristicilor Produsului DCI Combinații (Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum) și DCI Dasabuvirum

Atentionari:

Se recomandă prudență la recomandarea tratamentului cu medicamente cu acțiune antivirală directă la pacienții cu vârstă peste 70 de ani, cu necesitatea monitorizării de specialitate în funcție de comorbiditățile existente

3. Criterii de excludere/contraindicații

- a. Cirozele decompensate (ascita, icter, hemoragie digestivă,Encefalopatie hepatică, peritonită bacteriană spontană,sind.hepato-renal- actual sau antecedente): scorul Child-Pugh> 6 puncte)
- b. Cancerale hepatice care nu au indicație de transplant hepatic, cele tratate ablativ sau rezecate la mai puțin de 6 luni de la procedura sau dacă sunt semne (CT/IRM) de activitate/recidivă post procedură.
- c. Contraindicațiile medicamentoase: vezi Rezumatul Caracteristicilor Produsului DCI Combinații (Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum) și DCI Dasabuvirum

4. Tratament

- a. DCI Combinații (Ombitasvirum+Paritaprevirum+Ritonavirum) 2 cpr dimineata cu alimente,
- b. DCI Dasabuvirum 1 cpr. dimineața și 1 cpr seara cu alimente.

5. Durata tratamentului

12 săptămâni

6. Monitorizarea tratamentului

a. La sfârșitul tratamentului (săptămâna 12)

- evaluare biochimică- (AST,ALT, scorul Child la pacienții cu F4)
- Viremia cantitativă ARN-VHC

b. După 12 săptămâni de la încheierea tratamentului

- viremia cantitativă
- c. Pacienții cu F3 vor fi evaluați viremic ARN-VHC la 48 săptămâni și dacă viremia se menține nedetectabilă se încheie monitorizarea
 - d. Pacienții cu F4 vor fi evaluați la fiecare 6 luni biochimic, ecografic,,endoscopic (riscul de decompensare,de HDS și HCC se menține)

7. Criterii de evaluare a rezultatului medical

- a. **Raspuns viral sustinut (SVR):** ARN-VHC nedetectabil la sfarsitul tratamentului si la 12 saptamani de la incheierea acestuia.

- b. **Raspuns tardiv** : ARN-VHC detectabil la sfarsitul tratamentului cu valori sub limita de 15UI/ml dar nedetectabil la 12 saptamani de la incheierea tratamentului.
- c. **Lipsa de raspuns**: ARN-VHC detectabil cu valori peste 15 ul/ml la sfarsitul tratamentului. In acest caz nu mai este necesara determinarea viremiei la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.
- d. **Recadere**: ARN-VHC nedetectabil la sfarsitul tratamentului si detectabil la 12 sept. de la incheierea acestuia indiferent de valoarea ARN-VHC.

8. Prescriptori

Medicii specialiști în gastroenterologie și medicii specialiști în boli infecțioase din centrele: Bucuresti, Brasov, Cluj, Constanta, Craiova, Galati, Iasi, Oradea, Sibiu, Targu Mures, Timisoara.

II. Pacienții cu hepatita cronică virală C stadiul F2

1. Criterii de includere:

- a) Pacienții cu F2 naivi și experimentați cu *crioglobulinemie mixta*,
- b) Pacienții cu F2 naivi și experimentați cu *boala renala asociata infectiei cu virus C (glomerulo-nefrita membrano-proliferativă)*,
- c) Pacienții cu F2 naivi și experimentați cu *limfom cu celule B non-Hodgkin la care prin tratamentul curativ standard se poate inregistra o exacerbare a replicării virale C*.
- d) Pacienții cu F2 naivi și experimentați cu *hemofilie*
- e) Pacienții cu F2 naivi și experimentați cu *talasemie majoră*
- f) Pacienții cu F2 naivi și experimentați cu *hepatocarcinom – pacientii pot fi tratati daca au indicatie de transplant hepatic sau HCC a fost tratat prin rezeecție sau ablație, fără semne de recurență (CT/IRM cu substanță de contrast) la 6 luni de la procedură. Medicul curant va analiza beneficiile comparativ cu riscurile în decizia sa privind inițierea tratamentului antiviral având în vedere că la pacienții cu hepatocarcinom tratați anterior s-a constatat o rată de recidivă a bolii neoplazice de aproximativ 50%, din care cea mai mare parte (70%) au prezentat forme grave, multicentrice, la care nu s-a putut efectua tratament curativ.*

2. Evaluarea preterapeutică

- a. Evaluarea fibrozei hepatice(Metavir) prin:
 - Punctie biopsie hepatica (PBH)sau
 - Fibromax
- b. ARN-VHC cantitativ(peste limita de detecție-15 UI/ml)-indiferent de valoare.
- c. Transaminazele serice (ALT,AST) indiferent de valoare
- d. Hemograma
- e. Albumina serica
- f. Bilirubina
- g. TP (INR)
- h. AFP. In cazul in care nivelul seric al AFP depaseste 50 ng/ml, se recomanda examen CT sau IRM abdomen cu substanta de contrast i.v.
- i. Creatinina serică

- j. Clearece creatininic- rata de filtrare glomerulară
- k. Ecografia abdominală(suspiciunea de HCC va impune și CT si sau IRM cu substanță de contrast)
- l. Endoscopie (varice esofagiene,risc de sangerare,gastropatie portal-hipertensivă)
- m. Evaluarea existenței unor infecții concomitente:VHB (AgHBs, Ac anti HBc; dacă unul este pozitiv se determină viremia VHB si Ac anti VHD),HIV.
- n. Excluderea/constatarea altor cauze de afectare hepatică
 - Consumul de alcool
 - Sindrom metabolic-NASH
 - Boli autoimune(hepatita autoimună)
- o. Boli asociate (pulmonare,cardiace,renale,etc)- consultarea si acordul specialistilor respectivi pentru tratamentul antiviral
- p. Contabilizarea **evaluarea si inregistrarea** corecta si completa a medicamentelor utilizate de pacient in vederea evitarii contraindicațiilor sau interacțiunilor medicamentoase(vezi Rezumatul Caracteristicilor Produsului DCI Combinații (Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum) și DCI Dasabuvirum

Atentionari:

Se recomandă prudență la recomandarea tratamentului cu medicamente cu acțiune antivirală directă la pacienții cu vârstă peste 70 de ani, cu necesitatea monitorizării de specialitate în funcție de comorbiditățile existente

3. Criterii de excludere/contraindicații

- a. Cirozele decompensate (ascita, icter, hemoragie digestiva,Encefalopatie hepatică, peritonită bacteriană spontana,sind.hepato-renal- actual sau antecedente): scorul Child-Pugh> 6 puncte)
- b. Cancerale hepatice care nu au indicație de transplant hepatic, cele tratate ablativ sau rezecate la mai puțin de 6 luni de la procedura sau dacă sunt semne (CT/IRM) de activitate/recidivă post procedură.
- c. Contraindicațiile medicamentoase: vezi Rezumatul Caracteristicilor Produsului DCI Combinații (Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum) și DCI Dasabuvirum

4. Tratament

DCI Combinații (Ombitasvirum+Paritaprevirum+Ritonavirum) 2 cpr dimineata cu alimente,

DCI Dasabuvirum 1 cpr. dimineța și 1 cpr seara cu alimente.

5. Durata tratamentului

12 săptămâni

6. Monitorizarea tratamentului

Se va face în colaborare cu medicii specialiști care au stabilit diagnosticul afecțiunii asociate, având în vedere contraindicațiile și interacțiunile medicamentoase respective.

7. Criterii de evaluare a rezultatului medical

- a. **Raspuns viral sustinut (SVR):** ARN-VHC nedetectabil la sfarsitul tratamentului si la 12 saptamani de la incheierea acestuia.
- b. **Raspuns tardiv :** ARN-VHC detectabil la sfarsitul tratamentului cu valori sub limita de 15UI/ml dar nedetectabil la 12 saptamani de la incheierea tratamentului.
- c. **Lipsa de raspuns:** ARN-VHC detectabil cu valori peste 15 ul/ml la sfarsitul tratamentului. In acest caz nu mai este necesara determinarea viremiei la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.
- d. **Recadere:** ARN-VHC nedetectabil la sfarsitul tratamentului si detectabil la 12 sept. de la incheierea acestuia indiferent de valoarea ARN-VHC.

8. Prescriptori

Medicii specialiști în gastroenterologie și medicii specialiști în boli infecțioase din centrele: Bucuresti, Brasov, Cluj, Constanta, Craiova, Galati, Iasi, Oradea, Sibiu, Targu Mures, Timisoara în colaborare cu medicii specialiști care au stabilit diagnosticul afecțiunii asociate.

III. Personalul medical

1. Criterii de includere

Personalul medical: medici, asistente medicale, infirmiere care prin activitatea lor (proceduri diagnostice, terapeutice, chirurgicale) riscă să transmită infectia cu virus C pacienților pe care îi au în îngrijire, indiferent de stadiul fibrozei: F0, F1, F2, F3, F4 (ciroze compensate)

2. Evaluarea preterapeutică

- a. Evaluarea fibrozei hepatice(Metavir) prin:
 - Punctie biopsie hepatica (PBH) sau
 - Fibromax
- b. ARN-VHC cantitativ (peste limita de detecție-15 UI/ml)-indiferent de valoare.
- c. Transaminazele serice (ALT, AST) indiferent de valoare
- d. Hemograma
- e. Albumina serica
- f. Bilirubina
- g. TP (INR)- pentru F-4 se calculează scorul Child-Pugh care trebuie să fie ≤ 6
- h. AFP. In cazul in care nivelul seric al AFP depaseste 50 ng/ml, se recomanda examen CT sau IRM abdomen cu substanta de contrast i.v.
- i. Creatinina serică
- j. Clearance creatininic- rata de filtrare glomerulară
- k. Ecografia abdominală (suspiciunea de HCC va impune și CT si sau IRM cu substanță de contrast)
- l. Endoscopie (varice esofagiene, risc de sangerare, gastropatie portal-hipertensivă)
- m. Evaluarea existenței unor infecții concomitente: VHB (AgHBs, Ac anti HBc; dacă unul este pozitiv se determină viremia VHB si Ac anti VHD), HIV.
- n. Excluderea/constatarea altor cauze de afectare hepatică

- Consumul de alcool
- Sindrom metabolic-NASH
- Boli autoimune(~~crioglobulinemie mixtă esențială~~,hepatita autoimună)
- o. Boli asociate (pulmonare,cardiace,renale,etc)- consultarea si acordul specialistilor respectivi pentru tratamentul antiviral
- p. ~~Contabilizarea~~ **evaluarea si inregistrarea corecta** si completa a medicamentelor utilizate de pacient in vederea evitarii contraindicațiilor sau interacțiunilor medicamentoase(vezi Rezumatul Caracteristicilor Produsului DCI Combinații (Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum) și DCI Dasabuvirum

Atentionari:

Se recomandă prudență la recomandarea tratamentului cu medicamente cu acțiune antivirală directă la pacienții cu vârstă peste 70 de ani, cu necesitatea monitorizării de specialitate în funcție de comorbiditățile existente

3. Criterii de excludere/contraindicații

- a. Cirozele decompensate (ascita, icter, hemoragie digestivă,Encefalopatie hepatică, peritonită bacteriană spontană,sind.hepato-renal- actual sau antecedente): scorul Child-Pugh> 6 puncte)
- b. Cancerele hepatice care nu au indicație de transplant hepatic, cele tratate ablativ sau rezecate la mai puțin de 6 luni de la procedura sau dacă sunt semne (CT/IRM) de activitate/recidivă post procedură.
- c. Contraindicațiile medicamentoase: vezi Rezumatul Caracteristicilor Produsului DCI Combinații (Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum) și DCI Dasabuvirum

4. Tratament

DCI Combinații (Ombitasvirum+Paritaprevirum+Ritonavirum) 2 cpr dimineata cu alimente,

DCI Dasabuvirum 1 cpr. dimineța și 1 cpr seara cu alimente.

5. Durata tratamentului

12 săptămâni

6. Monitorizarea tratamentului

- ALT,AST,viremie la terminarea tratamentului
- Viremie la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului
- Pacienții care au avut F0,F1,F2,F3- vor efectua viremie (ARN-VHC) la 48 săptămâni de la terminarea tratamentului și dacă acesta va fi nedetectabilă vor fi scoși din evidență.
- Pacienții cu F4 vor fi monitorizați la 6 luni conform protocolului de urmarire a cirozelor hepatice (ALT;AST,AFP,evaluarea scorului Child-Pugh, I ecografie eventual CT/IRM cu substanță de contrast).

7. Criterii de evaluare a rezultatului medical

- a. **Raspuns viral sustinut (SVR):** ARN-VHC nedetectabil la sfarsitul tratamentului si la 12 saptamani de la incheierea acestuia.

- b. **Raspuns tardiv** : ARN-VHC detectabil la sfarsitul tratamentului cu valori sub limita de 15UI/ml dar nedetectabil la 12 saptamani de la incheierea tratamentului.
- c. **Lipsa de raspuns**: ARN-VHC detectabil cu valori peste 15 ul/ml la sfarsitul tratamentului. In acest caz nu mai este necesara determinarea viremiei la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.
- d. **Recadere**: ARN-VHC nedetectabil la sfarsitul tratamentului si detectabil la 12 sapt. de la incheierea acestuia indiferent de valoarea ARN-VHC.

8. Prescriptori

Medicii specialiști în gastroenterologie și medicii specialiști în boli infecțioase din centrele: Bucuresti, Brasov, Cluj, Constanta, Craiova, Galati, Iasi, Oradea, Sibiu, Targu Mures, Timisoara.

IV. Pacienți cu insuficiență renală cronică

1. Criterii de includere

Pacienții aflați în dializa cronică, pacienții cu insuficiență renală severă (rata de filtrare glomerulară < 30 ml/min la 1,73 m², creatinina mai mare de 2 mg/dL), cu fibroza F2-F3-F4 (ciroza compensată)

2. Evaluarea preterapeutică

- a. Evaluarea fibrozei hepatice (Metavir) prin:
 - Punctie biopsie hepatică (PBH) sau
 - Fibromax
- b. ARN-VHC cantitativ (peste limita de detecție - 15 UI/ml) - indiferent de valoare.
- c. Transaminazele serice (ALT, AST) indiferent de valoare
- d. Hemograma
- e. Albumina serică
- f. Bilirubina
- g. TP (INR) - pentru F-4 se calculează scorul Child-Pugh care trebuie să fie ≤ 6
- h. AFP. În cazul în care nivelul seric al AFP depășește 50 ng/ml, se recomandă examen CT sau IRM abdomen cu substanță de contrast i.v.
- i. Creatinina serică
- j. Clearance creatininic - rata de filtrare glomerulară
- k. Ecografia abdominală (suspiciunea de HCC va impune și CT și sau IRM cu substanță de contrast)
- l. Endoscopie (varice esofagiene, risc de sangerare, gastropatie portal-hipertensivă)
- m. Evaluarea existenței unor infecții concomitente: VHB (AgHBs, Ac anti HBc; dacă unul este pozitiv se determină viremia VHB și Ac anti VHD), HIV.
- n. Excluderea/constatarea altor cauze de afectare hepatică
 - Consumul de alcool
 - Sindrom metabolic-NASH
 - Boli autoimune (crioglobulinemie mixtă esențială, hepatita autoimună)

- o. Boli asociate (pulmonare,cardiace,renale,etc)- consultarea si acordul specialistilor respectivi pentru tratamentul antiviral
- p. ~~Contabilizarea~~ **evaluarea si inregistrarea** corecta si completa a medicamentelor utilizate de pacient in vederea evitarii contraindicațiilor sau interacțiunilor medicamentoase(vezi Rezumatul Caracteristicilor Produsului DCI Combinații (Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum) și DCI Dasabuvirum

Atentionari:

Se recomandă prudență la recomandarea tratamentului cu medicamente cu acțiune antivirală directă la pacienții cu vârstă peste 70 de ani, cu necesitatea monitorizării de specialitate în funcție de comorbiditățile existente

4. Criterii de excludere/contraindicații

- a. Cirozele decompensate (ascita, icter, hemoragie digestivă,Encefalopatie hepatică, peritonită bacteriană spontană,sind.hepato-renal- actual sau antecedente): scorul Child-Pugh> 6 puncte)
- b. Cancerul hepatic care nu are indicație de transplant hepatic, cele tratate ablativ sau rezecate la mai puțin de 6 luni de la procedura sau dacă sunt semne (CT/IRM) de activitate/recidivă post procedură.
- c. Contraindicațiile medicamentoase: vezi Rezumatul Caracteristicilor Produsului DCI Combinații (Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum) și DCI Dasabuvirum

5. Tratament

DCI Combinații (Ombitasvirum+Paritaprevirum+Ritonavirum) 2 cpr dimineața cu alimente,

DCI Dasabuvirum 1 cpr. dimineața și 1 cpr seara cu alimente.

6. Durata tratamentului

12 săptămâni

7. Monitorizarea tratamentului – se face în colaborare cu medicul nefrolog care are în evidență pacientul

a. La sfârșitul tratamentului (săptămâna 12)

- evaluare biochimică- (AST,ALT, scorul Child la pacienții cu F4)
- Viremia cantitativă ARN-VHC

b. După 12 săptămâni de la încheierea tratamentului

- viremia cantitativă
- e. Pacienții cu F3 vor fi evaluați viremic ARN-VHC la 48 săptămâni și dacă viremia se menține nedetectabilă se încheie monitorizarea
- f. Pacienții cu F4 vor fi evaluați la fiecare 6 luni biochimic, ecografic,,endoscopic (risc de decompensare,de HDS și HCC se menține)

8. Criterii de evaluare a rezultatului medical

- a. **Raspuns viral sustinut (SVR):** ARN-VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului și la 12 săptămâni de la încheierea acestuia.

- b. **Raspuns tardiv** : ARN-VHC detectabil la sfarsitul tratamentului cu valori sub limita de 15UI/ml dar nedetectabil la 12 saptamani de la incheierea tratamentului.
- c. **Lipsa de raspuns**: ARN-VHC detectabil cu valori peste 15 ul/ml la sfarsitul tratamentului. In acest caz nu mai este necesara determinarea viremiei la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.
- d. **Recadere**: ARN-VHC nedetectabil la sfarsitul tratamentului si detectabil la 12 sapt. de la incheierea acestuia indiferent de valoarea ARN-VHC.

9. Prescriptori

Medicii specialiști în gastroenterologie și medicii specialiști în boli infecțioase din centrele: Bucuresti, Brasov, Cluj, Constanta, Craiova, Galati, Iasi, Oradea, Sibiu, Targu Mures, Timisoara în colaborare cu medicul specialist nefrolog care are în evidență pacientul.

DCI: PEGINTERFERONUM ALFA 2B

Indicații

Pacienții cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomo-patologic și infecție cu virusul hepatitei C cu replicare activă [(titruri > 100 ARN VHC copii/mL)] sau virusul hepatitei B cu replicare virală activă [AgHbe pozitiv și > 10⁴ copii VHB ADN/mL].

Tratament

Ținta

Reducerea titrului copii ARN VHC/mL cu 2 log sau nedetectabil, sau reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 și negativarea AgHBe.

Doze

Peginterferonum alfa 2b, în doze adaptate gradului deficitului funcțional renal:

Stadiul BCR	Peginterferonum alfa 2b
1 - 2 (eRFG > 60 mL/min)	1,5 mcg/kg - săpt., s.c.
3 - 4 (eRFG 15 - 59 mL/min)	1 mcg/kg - săpt., s.c.
5 (eRFG < 15 mL/min)	1 mcg/kg - săpt., s.c.

În infecția cu virusul hepatitei C se testează răspunsul la terapie după 3 luni: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se oprește terapia anti-virală.

În infecția cu virusul hepatitei B se testează răspunsul la terapie după 4 luni: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se oprește terapia anti-virală.

Monitorizare

Răspunsul la terapia anti-virală (virusul hepatitei C) la 3 luni (titru copii ARN VHC)

Răspunsul la terapia anti-virală (virusul hepatitei B) inițial la 4 luni (titru copii AdN VHB), apoi la 6 luni.

Prescriptori

Medici în specialitatea nefrologie

DCI: PEGINTERFERONUM ALFA 2A

Indicații

Pacienții cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomo-patologic și infecție cu virusul hepatitei C cu replicare activă [(titruri > 100 ARN VHC copii/mL)] sau virusul hepatitei B cu replicare virală activă [AgHbe pozitiv și > 10⁴ copii VHB ADN/mL].

Tratament

Ținta

Reducerea titrului copii ARN VHC/mL cu 2 log sau nedetectabil, sau reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 și negativarea AgHBe.

Doze

Peginterferonum alfa 2a, în doze adaptate gradului deficitului funcțional renal:

Stadiul BCR	Doza Peginterferonum alfa 2a
1 - 2 (eRFG > 60 mL/min)	180 mcg/săpt., s.c.
3 - 4 (eRFG 15 - 59 mL/min)	135 mcg/săpt., s.c.
5 (eRFG < 15 mL/min)	135 mcg/kg - săpt., s.c.

În infecția cu virusul hepatitei C se testează răspunsul la terapie după 3 luni: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se oprește terapia anti-virală.

În infecția cu virusul hepatitei B se testează răspunsul la terapie după 4 luni: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se oprește terapia anti-virală.

Monitorizare

Răspunsul la terapia anti-virală (virusul hepatitei C) la 3 luni (titru copii ARN VHC)

Răspunsul la terapia anti-virală (virusul hepatitei B) inițial la 4 luni (titru copii ADN VHB), apoi la 6 luni.

Prescriptori

Medici în specialitatea nefrologie

DCI: ENTECAVIRUM

Indicații

Pacienții cu nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomopatologic și infecție virală cu virusul hepatitei B, cu replicare activă [AgHBe pozitiv și $> 10^4$ copii VHB ADN/mL].

Tratament

Ținta

Reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 și negativarea AgHBe.

Doze

Entecavirum, în doze adaptate gradului deficitului funcțional renal:

	eRFG (mL/min)				
	≥ 50	30 - 50	10 - 29	< 10	HD
Entecavirum	0.5 mg p.o. la 24 ore	0.25 mg p.o. la 24 ore	0.15 mg p.o. la 24 ore	0.05 mg p.o. la 24 ore	Administrare după HD
Entecavirum (la non-responsivi la lamivudina)	1 mg p.o. la 24 ore	0.5 mg p.o. la 24 ore	0.3 mg p.o. la 24 ore	0.1 mg p.o. la 24 ore	Administrare după HD

După 4 luni se testează răspunsul la terapie: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni la cei AgHBe pozitiv și nedefinit la cei AgHBe negativ cu monitorizare la 6 luni, iar dacă este negativ, se oprește terapia anti-virală.

Monitorizare

Răspunsul la terapia anti-virală inițial la 4 luni (titru copii ARN VHB), apoi la 6 luni. Apariția rezistenței impune utilizarea altui anti-viral (adefovirum dipivoxilum).

Prescriptori

Medici specialiști nefrologi, cu aprobarea comisiilor CNAS.

DCI: ADEFOVIRUM DIPIVOXILUM

Indicații

Pacienții cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomopatologic și infecție virală cu virusul hepatitei B, cu replicare activă [AgHbe pozitiv și $> 10^4$ copii VHB ADN/mL].

Tratament

Ținta

Reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 și negativarea AgHBe.

Doze

Adefovirum dipivoxilum, în doze adaptate gradului deficitului funcțional renal:

	eRFG (mL/min)				
	≥ 50	30 - 50	10 - 29	< 10	HD
Adefovir	10 mg p.o. la 24 ore	10 mg p.o. la 48 ore	10 mg p.o. la 72 ore	?	10 mg p.o. la 7 zile

| _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ |

După 3 luni se testează răspunsul la terapie: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni la cei AgHBe pozitiv și nedefinit la cei AgHBe negativ cu monitorizare la 6 luni, iar dacă este negativ, se oprește terapia anti-virală.

Monitorizare

Răspunsul la terapia anti-virală inițial la 3 luni (titru copii ADN VHB), apoi la 6 luni. Apariția rezistenței impune utilizarea altui anti-viral (entecavirum).

Prescriptori

Medici în specialitatea nefrologie

DCI: ADEFOVIRUM DIPIVOXILUM

Indicații

Pacienții cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomopatologic și infecție virală cu virusul hepatitei B, cu replicare activă [AgHBe pozitiv și $> 10^4$ copii VHB ADN/mL].

Tratament

Ținta

Reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 și negativarea AgHBe.

Doze

Adefovirum dipivoxilum, în doze adaptate gradului deficitului funcțional renal:

	eRFG (mL/min)				
	≥ 50	30 - 50	10 - 29	< 10	HD
Adefovir	10 mg p.o. la 24 ore	10 mg p.o. la 48 ore	10 mg p.o. la 72 ore	?	10 mg p.o. la 7 zile

După 3 luni se testează răspunsul la terapie: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni la cei AgHBe pozitiv și nedefinit la cei AgHBe negativ cu monitorizare la 6 luni, iar dacă este negativ, se oprește terapia anti-virală.

Monitorizare

Răspunsul la terapia anti-virală inițial la 3 luni (titru copii ADN VHB), apoi la 6 luni. Apariția rezistenței impune utilizarea altui anti-viral (entecavirum).

Prescriptori

Medici în specialitatea nefrologie

DCI: CASPOFUNGINUM

Indicații

- sepsis cu scor Carmeli 2 sau 3
- neutropenia febrilă

Evaluarea riscului - Carmeli

- A. Contactul cu sectorul sanitar:

1) Fără contact

—
| 1 |
| — |

2) Contact fără proceduri invazive

—
| 2 |
| — |

3) Contacte repetate cu proceduri invazive

—
| 3 |
| — |

- B. Tratament AB:

1) Fără AB

—
| 1 |
| — |

2) Cu AB în antecedente

—
| 2 |
| — |

- C. Caracteristicile pacientului:

1) Tânăr - fără comorbidități

—
| 1 |
| — |

2) Vârstnic cu comorbidități

—
| 2 |
| — |

3) Pacient imunodeprimat:

—
| 3 |
| — |

- AIDS
- BPOC
- Cancer
- BMT

Tratament

Schema de tratament:

Se inițiază tratamentul cu Caspofungin și după identificarea agentului etiologic se aplică principiul dezescaladării, folosind agentul antifungic cel mai activ.

Doze:

- 70 mg IV în prima zi, apoi 50 mg/zi

DCI: VORICONAZOLUM

Indicații

- sepsis cu scor Carmeli 2 sau 3
- neutropenia febrilă

Evaluarea riscului - Carmeli

- A. Contactul cu sectorul sanitar:

— 1) Fără contact | 1 |
| — |

2) Contact fără proceduri invazive —
| 2 |
| — |

3) Contacte repetate cu proceduri invazive —
| 3 |
| — |

- B. Tratament AB:

1) Fără AB —
| 1 |
| — |

2) Cu AB în antecedente —
| 2 |
| — |

- C. Caracteristicile pacientului:

1) Tânăr - fără comorbidități —
| 1 |
| — |

2) Vârstnic cu comorbidități —
| 2 |
| — |

3) Pacient imunodeprimat: —
| 3 |
| — |

- AIDS
- BPOC
- Cancer
- BMT

| — sau 3 — |

Tratament

Schema de tratament:

Se inițiază tratamentul cu voriconazol și după identificarea agentului etiologic se aplică principiul deescaladării, folosind agentul antifungic cel mai activ

Doze:

- iv: 6 mg/kgc x 2/zi, în prima zi, apoi 4 mg/kgc x 2/zi în aspergiloză și infecții severe cu alte mucoșii. În infecțiile severe cu Candida spp.: 3 mg/Kgc x 2/zi.
- oral (comprimate și suspensie):
 - Gr. > 40 Kg: 400 mg, po, x 2/zi în prima zi, apoi 200 mg, po, x 2/zi
 - Gr. < 40 Kg: 200 mg, po, x 2/zi în prima zi, apoi 100 mg, po, x 2/zi

DCI: ACIDUM CLODRONICUM

I. INDICAȚII TERAPEUTICE:

Administrare orală:

- Tratamentul hipercalcemiei datorate patologiei maligne,
- Tratamentul metastazelor osoase osteolitice datorate patologiei maligne.

Administrare în perfuzie i.v.:

- Tratamentul hipercalcemiei datorate patologiei maligne.

II. DOZE și MOD DE ADMINISTRARE:

Pentru administrare orală:

Doza zilnică recomandată este de 1600 mg clodronat disodic/zi în priză unică.

Dacă este necesar doza se poate crește, ceea ce depășește 1600 mg fiind recomandat a se administra separat (ca o a doua doză).

Deoarece clodronatul disodic este eliminat în principal pe cale renală, trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență renală, se recomandă ca dozajul să fie redus după cum urmează:

Gradul de insuficiență renală	Clearance-ul creatininei ml/min	Doze
Ușoară	50 - 80 ml/min	1600 mg pe zi (nu este recomandată reducerea dozelor)
Moderată	30 - 50 ml/min	1200 mg/zi
Severă	< 30 ml/min	800 mg/zi

Pentru administrare în perfuzie i.v.:

- 300 mg clodronat disodic/zi diluat în 500 ml sol. perfuzabilă (NaCl 0.9% sau soluție perfuzabilă de glucoză 5%), perfuzie i.v. cel puțin 2 ore câteva zile consecutive până la normalizarea calcemiei (de obicei 5 zile, nu mai mult de 7 zile).

- la pacienții cu insuficiență renală, se recomandă ca dozajul să fie redus după cum urmează:

Gradul insuficienței	Clearance-ul creatininei	Micșorarea dozei,
----------------------	--------------------------	-------------------

renale	ml/min	cu (%)
Ușoară	50 - 80	25
Moderată	12 - 50	25 - 50
Severă	< 12	50

III. CONTRAINDICAȚII:

- Hipersensibilitatea cunoscută la bifosfonați
- Hipocalcemia
- Pacienți tratați cu bifosfonați la care s-a raportat osteonecroza

IV. PRESCRIPTORI: Inițierea se face de către medicii din specialitățile oncologie medicală sau hematologie, după caz. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau hematolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

DCI: MITOXANTRONUM

Indicațiile tratamentului imunosupresor în scleroza multiplă:

- **forma secundar progresivă a SM**
- **în cazul eșecului tratamentului imunomodulator**

MITOXANTRONUM (NOVANTRONE) este în prezent singurul imunosupresor demonstrat și înregistrat oficial de către FDA în S.U.A. (și de către alte autorități naționale, inclusiv de către ANM din România) ca modificador al evoluției SM

Efectele dovedite ale produsului:

- scade frecvența puseelor și/sau invaliditatea clinică
- ameliorează aspectul IRM al leziunilor în formele foarte active de SM recurentă, SM secundar progresivă și SM progresiv-recurentă, dar,
- cu riscul reacțiilor adverse importante
 - hematologice
 - cardiotoxicitate severă

(În general însă, dacă indicația terapeutică și evaluarea clinică și biologică sunt riguros realizate, MITOXANTRONUM este un medicament bine tolerat)

Doza:

- 12 mg/mp suprafață corporală i.v. o dată la 3 luni
- o doză maximă cumulativă de 140 mg/mp suprafață corporală
- în total 8 - 12 doze în 2 - 3 ani

(sub monitorizarea atentă a funcției cardiace, HLG și funcției hepatice)

Alte tratamente imunosupresoare nu au demonstrat, până în prezent, prin studii controlate, eficacitatea în sensul modificării favorabile a evoluției S.M. De aceea ele pot fi folosite doar în cazuri individuale în care medicul curant își asumă responsabilitatea indicației și a supravegherii siguranței și eficacității tratamentului.

DCI: CLOFARABINUM

I.DEFINITIA AFECTIUNII:

- leucemia limfoblastica acuta (LLA)

II.INDICAȚIE

- Tratamentul **leucemiei limfoblastice acute (LLA)**
- la **copii și adolescenții** cu vârste **≤ 21 ani la momentul diagnosticului inițial**
- care au suferit o **recidivă** sau care sunt **refractari** la tratament,
- după primirea a **cel puțin două regimuri anterioare** și
- pentru care **nu există o altă opțiune** terapeutică despre care se anticipează că va genera un răspuns durabil.

III.TRATAMENT (doze, condițiile de scadere a dozelor, perioada de tratament)

Copii și adolescenți:

- **Doza recomandată** este de **52 mg/m²** de suprafață corporală, administrată prin **perfuzie intravenoasă** cu durată de **2 ore zilnic, 5 zile consecutive**.
- **Ciclurile de tratament** trebuie repetate **la fiecare 2 până la 6 săptămâni** (numărate din prima zi a ciclului precedent), după revenirea în parametri normali a hematopoiezei (adică, $\text{NAN} \geq 75 \times 10^9/\text{l}$) și revenirea la normal a funcției organelor.
- Poate fi necesară **o reducere cu 25%** a dozei la pacienții care prezintă **toxicitate semnificativă**

MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Următorii parametri trebuie să fie monitorizați îndeaproape la pacienții care urmează tratament cu clofarabină:

- **Hemoleucograma completă** și **numărătoarea plachetelor** trebuie să fie efectuate la intervale regulate, mai frecvent la pacienții care dezvoltă episoade de citopenie.
- **Funcția renală** și **hepatică** înainte de tratament, **în timpul** tratamentului activ și **după tratament**.
 - o Tratamentul cu clofarabină trebuie **întrerupt imediat** în cazul în care se observă o **creștere marcată** a valorii **creatininei** sau **bilirubinei**.
- **Statusul funcției respiratorii**, **tensiunea arterială**, **echilibrul fluidelor** și **greutatea corporală**, pe întreaga **durată** a perioadei de **administrare de 5 zile** a clofarabinei, precum și **imediat după** încheierea ei.

CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE:

- la pacienții la care **nu apare o ameliorare hematologică și/sau clinică după 2 cicluri** de tratament, beneficiile și riscurile potențiale asociate cu **continuarea tratamentului trebuie evaluate** de către medicul currant

IV. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

- **Hipersensibilitate** la clofarabină sau la oricare dintre excipienți
- Pacienți cu **insuficiență renală severă** sau **insuficiență hepatică severă**.
- **Alăptarea trebuie întreruptă** înainte de, în timpul și după tratamentul cu clofarabină
- La orice pacient care prezintă un **efect toxic sever pentru a treia oară, toxicitate severă care nu se remite în decurs de 14 zile** (sau un efect toxic invalidant sau care pune viața în pericol)

V.PRESCRIPTORI:

- medicii din specialitățile hematologie, hemato-oncologie pediatrică sau oncologie medicală, după caz.

DCI: NELARABINUM

I.DEFINIȚIA AFECȚIUNII:

- leucemie limfoblastică acută cu celule T (LLA-T) și
- limfom limfoblastic cu celule T (LL-T).

II.CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC

- Pacienți cu **leucemie limfoblastică acută cu celule T (LLA-T)** și
- **limfom limfoblastic cu celule T (LL-T)**,
- care **nu au răspuns** sau au suferit o **recădere**
- în urma tratamentului cu **cel puțin două linii** de chimioterapie.

III.TRATAMENT (doze, mod de administrare, ajustarea dozelor, perioada de tratament)

- **Doze**
 - o Nelarabina se administrează doar pe cale intravenoasă și trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea medicamentelor citotoxice.
 - o Doza recomandată de nelarabină **pentru adulți** este de **1500 mg/m²** administrată **intravenos** în decurs de **peste două ore** în **zilele 1, 3 și 5**, repetându-se **la intervale de 21 de zile**.
 - o Doza recomandată de nelarabină pentru **copii și adolescenți** (cu vârsta mai mică de 21 de ani) este de **650 mg/m²** administrată **intravenos** în decurs de **peste o oră**, timp de **5 zile consecutiv**, repetându-se **la intervale de 21 de zile**.
 - o Sunt disponibile **date limitate** de farmacocinetică pentru pacienții cu vârsta **sub 4 ani**.

- **Mod de administrare:**

Nelarabina nu trebuie diluată înaintea administrării. Doza corespunzătoare de nelarabină trebuie transferată într-o pungă de perfuzie din clorură de polivinil (PVC) sau acetat de etilvinil (EVA) sau într-un recipient din sticlă și administrată intravenos sub forma unei perfuzii cu durata de două ore la pacienții adulți și cu durata de o oră la copii și adolescenți.

- **Ajustarea dozelor:**
 - o Tratamentul cu nelarabină **trebuie întrerupt** la primul semn de **evenimente adverse neurologice de grad 2 sau mai mare**, stabilite conform Criteriilor terminologice uzuale pentru evenimente adverse ale Institutului Național de Cancer (CTUEA INC).
 - o **Amânarea dozelor ulterioare** este o **posibilitate** în cazul altor toxicități, inclusiv toxicitatea hematologică.
 - o Numărul de pacienți cu vârsta peste 65 ani cărora li s-a administrat tratament cu nelarabină a fost insuficient pentru a se putea determina dacă ei răspund la tratament într-un mod diferit față de pacienții mai tineri.
 - o Nelarabina nu a fost studiată la pacienți cu insuficiență renală sau cu insuficiență hepatică.

- **Perioada de tratament**
 - o Tratamentul va fi administrat **atâta timp cât se observă un beneficiu clinic** sau până la **apariția unei toxicități inacceptabile**.

MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (PARAMETRII CLINICO-PARACLINICI ȘI PERIODICITATE)

- Se recomandă ca pacienții care primesc tratament cu nelarabină să fie **observați atent** pentru orice semne sau simptome de **toxicitate neurologică**.
- **Hemoleucograma**, inclusiv numărul trombocitelor trebuie monitorizate regulat.
- Se recomandă ca în timpul tratamentului cu nelarabină, pacienții cu **insuficiență renală** trebuie **atent monitorizați pentru apariția reacțiilor toxice**.
- Se recomandă **hidratare intravenoasă** conform practicilor medicale standard pentru abordarea terapeutică a hiperuricemiei în cazul pacienților cu **risc de sindrom de liză tumorală**.

CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE

- Eficiența terapiei se evaluează până la
 - o apariția unui **răspuns complet** (numărul de blaști la nivel medular $\leq 5\%$, nu au mai apărut alte semne de boală, iar numărul de celule din sângele periferic s-a refăcut complet) sau
 - o până la apariția unui **răspuns complet cu sau fără recuperare hematologică**.

CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

Tratamentul cu nelarabină trebuie întrerupt

- la primul semn de **evenimente adverse neurologice de grad 2 sau mai mare**, stabilite conform Criteriilor terminologice uzuale pentru evenimente adverse ale Institutului Național de Cancer (CTUEA INC).
- **Hipersensibilitate** la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

IV.PRESCRIPTORI

- Medicii din specialitățile hematologie, hemato-oncologie pediatrică sau oncologie medicală, după caz.

DCI Azacitidinum

I. Indicație:

- leucemie acută mieloidă (LAM)
- leucemie mielomonocitară cronică (LMMC)
- sindroame mielodisplazice cu risc intermediar-2 și mare

II. Criterii de includere:

- (1) Tratamentul pacienților **adulți** cu **leucemie acută mieloidă (LAM)** cu **20-30% blaști și linii multiple de displazie**, conform clasificării OMS.
- (2) Tratamentul pacienților **adulți** cu **leucemie mielomonocitară cronică (LMMC)** cu **10-19% blaști medulari, fără boală mieloproliferativă și neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice.**
- (3) Tratamentul pacienților **adulți, neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice, cu sindroame mielodisplazice cu risc intermediar-2 și mare**, conform sistemului internațional de punctaj referitor la prognostic (IPSS clasic, Greenberg 1997/98)

III. Criterii de excludere de la tratament:

- sarcină, alăptare,
- tumori maligne hepatice,
- hipersensibilitate la produs.

IV. Tratament:

A. Dozare și mod de administrare:

Azacitidina a fost demonstrat că obține răspunsuri terapeutice hematologice, prelungește timpul până la transformarea în LAM (unde este cazul) și crește calitatea vieții.

Doza inițială recomandată pentru primul ciclu de tratament, pentru toți pacienții, indiferent de valorile inițiale ale parametrilor hematologici de laborator, este de **75 mg/m²** de suprafață corporală, injectată **subcutanat, zilnic**, timp de **7 zile**, urmată de o perioadă de **pauză de 21 zile (ciclu de tratament de 28 zile)**.

Pacienților trebuie să li se administreze **antiemetice** ca premedicație împotriva grețurilor și a vărsăturilor.

B. Perioada de tratament:

Se recomandă ca pacienților să li se administreze **cel puțin 6 cicluri**. Întrucât răspunsul se poate instala lent, o **evaluare** a răspunsului sau eșecului **mai devreme de trei luni nu e recomandată**.

Tratamentul trebuie **continuat** atât timp **cât pacientul beneficiază** de pe urma tratamentului **sau până la progresia bolii**.

Monitorizarea tratamentului :

- Înainte inițierii tratamentului și înainte fiecărui ciclu terapeutic** trebuie investigate:

- **Hemoleucograma completă** trebuie efectuată înainte inițierii tratamentului și ori de câte ori este necesar pentru monitorizarea răspunsului și toxicității,

dar cel puțin înaintea fiecărui ciclu terapeutic deoarece tratamentul cu azacitidină este asociat cu citopenii, mai ales pe perioada primelor două cicluri.

- **Evaluarea cardiopulmonară** înainte de tratament și pe durata tratamentului este necesară la pacienții cu antecedente cunoscute de boală cardiovasculară sau pulmonară
- **funcția hepatică**
- **funcția renală**
- **semnele și simptomele de hemoragie** (gastrointestinală și intracraniană) trebuie monitorizate la pacienți, în special la cei cu trombocitopenie preexistentă sau asociată tratamentului

B. Investigații pe parcursul tratamentului

- **Hematologie - sânge periferic**
 - hemograma la 2-3 zile (sau la indicație)
 - tablou sanguin - la sfârșitul perioadei de aplazie ($L > 1000$), sau la indicație
- **Hematologie - măduvă osoasă**
 - aspirat medular - la sfârșitul perioadei de aplazie, în caz de hemogramă normală, tablou sanguin normal (fără blaști) pentru evaluarea răspunsului
- **Biochimie**
 - uzuale, LDH, acid uric - o dată pe săptămână sau mai des, la indicație
 - ionogramă - o dată pe săptămână sau mai des, la indicație
 - procalcitonină în caz de febră cu culturi negative
- **Hemostază** - la indicație
- **Imagistică** - RX, Eco, CT, RMN - la indicație
- **Bacteriologie**
 - hemoculturi - ascensiune febrilă $> 37,8^{\circ}\text{C}$ (temperatură periferică corespunzând unei temperaturi centrale de $38,3^{\circ}\text{C}$), repetat dacă persistă febra > 72 ore sub tratament antibiotic
 - exudat faringian, examen spută, coproculturi, etc la indicație
 - cultură cateter - recomandată ca sistematică la suprimarea cateterului
 - test Galactomannan în caz de suspiciune de aspergiloză

C. La sfârșitul tratamentului de inducție

- **Hematologie:** hemogramă, citologie periferică, medulograma, uneori imunofenotipare
- **Citogenetică** - cariotipul poate fi util în cazul în care criteriile periferice și medulare de remisiune completă sunt îndeplinite, în cazul în care au fost documentate modificări citogenetice anterior începerii tratamentului
- **Biologie moleculară** - în caz că există un marker inițial cuantificabil - de exemplu BCR- ABL, care să permită evaluarea bolii reziduale.

D. La sfârșitul tratamentului

- **Hematologie:** hemogramă, citologie, imunologie, medulogramă
- **Citogenetică** - cariotip - în cazul în care au fost documentate modificări citogenetice anterior începerii tratamentului

- **Biologie moleculară** - dacă exista un marker inițial (cuantificabil sau necuantificabil). În cazul anomaliilor cuantificabile (de exemplu BCR-ABL, se poate face determinare și pe parcursul tratamentului (la 3 luni)

Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

Răspunsul la terapie este monitorizat prin examinarea clinică, hemograme și medulograme repetate.

În timpul aplaziei post chimioterapie de inducție, efectuarea unui aspirat medular este utilă pentru a monitoriza răspunsul medular timpuriu sau persistența celulelor blastice.

Parametrii de evaluare a remisiunii complete ce trebuie monitorizați sunt cei standard pentru leucemii acute (hematopoieza normală, blaști sub 5% în măduvă, fara corpi Auer, absenta imunofenotipului de celula stem leucemica, eventual a modificarilor citogenetice sau/și moleculare, unde este cazul).

Criterii de întrerupere a tratamentului

S-au raportat cazuri de **fasciită necrozantă**, inclusiv letale, la pacienții tratați cu azacitidina. La pacienții care dezvoltă fasciită necrozantă, tratamentul cu azacitidina trebuie întrerupt și trebuie inițiat în cel mai scurt timp tratamentul adecvat.

La pacienții cărora li s-a administrat azacitidină s-au raportat reacții grave de hipersensibilitate. În cazul **reacțiilor de tip anafilactic**, tratamentul cu azacitidină trebuie întrerupt imediat și se va iniția un tratament simptomatic adecvat.

V. Prescriptori

Medici specialiști hematologi (sau, după caz, specialiști de oncologie medicală, dacă în județ nu există hematologi).

DCI: DECITABINUM

I.INDICATII: leucemie acuta mieloida

II.CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT:

- Pacienți **adulți, nou diagnosticați** cu **leucemie mieloidă acută (LMA) de novo sau secundară**, în conformitate cu clasificarea Organizației Mondiale a Sănătății (OMS)
- care **nu sunt candidați pentru chimioterapia standard de inducție**,

III.CRITERII DE EXCLUDERE

- **Hipersensibilitate** la decitabină sau la oricare dintre excipienți.
- **insuficiență cardiacă congestivă severă**
- **boală cardiacă instabilă clinic**

IV.TRATAMENT

- **Doze și mod de administrare:**
 - o Decitabina se administrează prin **perfuzie intravenoasă**.
 - o Într-un ciclu de tratament, decitabina se administrează în doză de **20 mg/m²** suprafață corporală, prin **perfuzie intravenoasă** cu durată de **1 oră**, cu **repetare zilnică** timp de **5 zile consecutive** (de exemplu, un total de 5 doze per ciclu de tratament).
 - o **Doza zilnică totală nu trebuie să depășească 20 mg/m²**, iar **doza totală per ciclu de tratament nu trebuie să depășească 100 mg/m²**.
 - o În cazul omiterii unei doze, tratamentul trebuie reluat cât mai repede posibil.
 - o **Ciclul** trebuie repetat o dată **la 4 săptămâni**, în funcție de răspunsul clinic al pacientului și de toxicitatea observată.
 - o Se recomandă ca pacienții să urmeze **minimum 4 cicluri de tratament**; cu toate acestea, pentru obținerea unei remisiuni complete sau parțiale pot fi necesare mai mult de 4 cicluri.
 - o Tratamentul poate fi **continuat** atâta timp **cât pacientul are un răspuns, continuă să beneficieze sau prezintă boală stabilă**, de exemplu, în **absența progresiei evidente**.

MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (PARAMETRII CLINICO-PARACLINICI ȘI PERIODICITATE)

- **Hemoleucograma completă înainte de fiecare ciclu** de tratament
- **Mielosupresia și reacțiile adverse corelate cu mielosupresia** (trombocitopenia, anemia, neutropenia și neutropenia febrilă) - impun **amânarea tratamentului** cu Decitabinum și **reluarea acestuia după stabilizarea reacțiilor adverse**
- Monitorizarea **funcției hepatice și renale**

CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE

- **Răspunsul la terapia de inducție** este monitorizat prin **examinarea clinică, hemograme și medulograme repetate**.
- **În timpul aplaziei post chimioterapie de inducție**, efectuarea unui **aspirat medular** este utilă pentru a monitoriza răspunsul medular timpuriu sau persistența celulelor blastice.
- **Parametrii de evaluare a remisiunii complete** ce trebuie monitorizați sunt **celularitatea medulară normală** cu un **procent de blaști < 5%**, din punct de vedere morfologic hematopoieza normală.

CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

- În cazul în care **după 4 cicluri de tratament, valorile hematologice** ale pacientului (de exemplu, numărul de trombocite sau numărul absolut de neutrofile), **nu revin** la valori preterapeutice sau dacă **apare progresia bolii** (numărul celulelor blastice periferice este în creștere sau valorile celulelor blastice medulare se deteriorează), se poate considera că pacientul nu răspunde la tratament și trebuie avute în vedere opțiuni terapeutice alternative la decitabina

V.PRESCRIPTORI

- medici din specialitățile hematologie sau oncologie medicală, după caz.

DCI: TRABECTEDINUM

I. Indicații:

- a) Tratamentul pacienților adulți cu sarcoame de țesuri moi în stadii avansate, după eșecul terapeutic al antraciclinelor și ifosfamidei, sau care nu sunt eligibili pentru aceste medicamente;
- b) În asociere cu doxorubicina lipozomala pegilată (DLP), în tratamentul pacientelor cu cancer ovarian, sensibil la platină, cu episoade de recădere.

II. Criterii de includere:

- a) Liposarcoame și leiomiosarcoame, confirmate histopatologic, după eșecul tratamentului cu antracicline și ifosfamidă
- b) Vârstă > 18 ani
- c) Număr absolut neutrofile $\geq 1.500/\text{mm}^3$
- d) Număr de trombocite $\geq 100.000/\text{mm}^3$
- e) Bilirubina \leq limita superioară a valorilor normale (LSVN)
- f) Fosfataza alcalină (FAL) $\leq 2,5 \times \text{LSVN}$ (dacă creșterea este de origine osoasă se va lua în considerare valoarea izoenzimelor hepatice 5-nucleozidază sau gamma-glutamil transpeptidazei)
- g) Albumină $\geq 25 \text{ g/l}$
- h) AST și ALT $\leq 2,5 \times \text{LSVN}$
- i) Clearance creatinină $\geq 30 \text{ ml/min}$ (monoterapie), concentrația plasmatică a creatininei $\leq 1,5 \text{ mg/dl}$ ($132,6 \mu\text{mol/l}$) sau clearance creatinină $\geq 30 \text{ ml/min}$ (tratament asociat)
- j) Creatin fosfokinază (CPK) $\leq 2,5 \times \text{LSVN}$
- k) Hemoglobină $\geq 9 \text{ g/dl}$.

III. Criterii de excludere:

- a) Alte tipuri de sarcoame de țesuturi moi (cu excepția celor precizate mai sus)
- b) Hipersensibilitate la trabectedin sau la oricare dintre excipienți.
- c) Infecții concomitente, severe sau necontrolate terapeutic.
- d) Alăptare
- e) Asocierea cu vaccinul febrei galbene
- f) Lipsa de răspuns terapeutic

IV. Criterii de reducere a dozei /întrerupere definitivă a tratamentului (la latitudinea medicului curant):

- a) Neutropenie febrilă mai mult de 5 zile
- b) Trombocitopenie sub $25.000/\text{mm}^3$
- c) Creșterea bilirubinei peste LSVN și/sau FAL peste $2,5 \times \text{LSVN}$
- d) Creșterea AST sau ALT peste $2,5 \times \text{LSVN}$ (monoterapie) sau peste $5 \times \text{LSVN}$ (tratament asociat), care nu se recuperează până în ziua 21
- e) Orice reacții adverse de gradul 3 sau 4 (greață, vărsături, astenie, etc.)

Reducerea dozei se va face conform schemei de mai jos:

	Sarcoame de țesuturi moi	Cancer ovarian	
	Trabectedin	Trabectedin	DLP
Doza inițială	1,5 mg/m ²	1,1 mg/m ²	30 mg/m ²
Prima reducere	1,2 mg/m ²	0,9 mg/m ²	25 mg/m ²
A doua reducere	1 mg/m ²	0,75 mg/m ²	20 mg/m ²

Reescaladarea dozei nu este permisă.

Atenționări:

- Insuficiența hepatică
- Insuficiența renală
- Neutropenia și trombocitopenia
- Greață și vărsături
- Rabdomioliza și creșterile severe ale CPK (> 5 x LSVN)
- Rezultate anormale ale testelor funcției hepatice
- Reacții la locul de injectare
- Reacții alergice
- Disfuncția cardiacă
- Alte reacții

V. Durata tratamentului: până la progresia bolii sau apariția toxicităților ce depășesc beneficiul terapeutic;

VI. Forma de administrare:

- a) Sarcoame de țesuturi moi: 1,5mg/m² suprafață corporală în 24 de ore (piv), la 3 săptămâni
- b) Cancer ovarian: 1,1 mg/ m² suprafață corporală în 3 ore (piv), după DLP, la 3 săptămâni.

Doza inițială DLP se va face cu o viteză care să nu depășească 1 mg/min. Administrarea chimioterapiei va fi precedată de administrarea de corticoterapie (de ex: 20 mg dexametazonă cu 30 min. înainte de perfuzia cu DLP sau trabectedin).

VII. Monitorizare:

- parametri hematologici, bilirubină, fosfatază alcalină, aminotransferaze și CPK pe parcursul tratamentului.
- se va monitoriza imagistic evoluția bolii.

Prescriptori: medici specialiști Oncologie medicală

DCI: PANITUMUMABUM

I. Definiția afecțiunii - Neoplasm colorectal

Panitumumab este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm colorectal metastatic (NCRm) care prezintă gena RAS de tip sălbatic (non mutantă):

1. în cadrul tratamentului de primă linie în asociere cu FOLFOX sau FOLFIRI
2. în cadrul tratamentului de linia a doua în asociere cu FOLFIRI la pacienții la care s-a administrat în cadrul tratamentului de primă linie chimioterapie pe baza de fluoropirimidine (excluzând irinotecan și inhibitori EGFR).
3. ca monoterapie, după eșecul schemelor de tratament chimioterapic conținând fluoropirimidină, oxaliplatină și irinotecan.

II. Criterii de includere:

A. diagnostic histopatologic sau citologic de adenocarcinom la nivelul colonului sau/și rectului

B. stadiul metastatic, conform clasificării TNM

C. prezența genei RAS (KRAS și NRAS) de tip sălbatic (non mutantă)

D. vârstă > 18 ani

E. probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță:

- numărul absolut de neutrofile $\geq 1,5 \times 10^9/L$
- numărul de trombocite $\geq 100 \times 10^9/L$
- aspartat aminotransferază (AST) $\leq 3 \times$ limita superioară a valorilor normale (iar în cazul prezenței metastazelor hepatice, $AST \leq 5 \times$ limita superioară a valorilor normale)
- alanin-aminotransferază (ALT) $\leq 3 \times$ limita superioară a valorilor normale (iar în cazul prezenței metastazelor hepatice, $ALT \leq 5 \times$ limita superioară a valorilor normale)
- bilirubina totală $\leq 1,5 \times$ limita superioară a valorilor normale
- clearance creatinină > 50 ml/min
- magneziu, calciu, potasiu seric: valori necontrolabile prin tratament specific

III. Criterii de excludere:

1. hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți
2. pacienți cu neoplasm colorectal metastatic și gena RAS mutantă sau la care status-ul genei RAS este necunoscut
3. pneumonită interstițială
4. fibroză pulmonară
5. metastaze la nivelul sistemului nervos central necontrolate terapeutic
6. administrarea precedentă a chimioterapiei sau terapiei sistemice pentru stadiul metastatic de cancer colorectal, cu excepția pacienților care au primit chimioterapie (adjuvantă, neoadjuvantă sau radiosensibilizantă) pe bază de fluoropirimidine în urmă cu mai puțin de 6 luni:

7. radioterapie administrată în urmă cu 14 zile
8. persistența toxicităților determinate de administrarea radioterapiei
9. hipersensibilitate la medicația ce conține platină sau la 5 fluorouracil, sau la leucovorină
10. infecție prezentă ce necesită tratament sistemic sau orice infecție necontrolată în urmă cu 14 zile
11. boli cardiovasculare semnificative (infarct miocardic, angină instabilă, insuficiență cardiacă congestivă, aritmie cardiacă severă, necontrolată) în urmă cu 1 an
12. boală inflamatorie intestinală activă, sau alte afecțiuni intestinale care determină diaree cronică (diaree de grad >2 conform CTCAE versiunea 3)
13. tratamentul unei infecții sistemice, în ultimele 14 zile
14. afecțiuni care cresc riscul de toxicitate (de exemplu deficiența de dihidropirimidine, ascită semnificativă, pleurezie semnificativă, sindromul Gilbert)
15. neuropatie periferică senzorială cu afectare funcțională de grad>3 conform CTCAE versiunea 3, indiferent de cauză
16. intervenție chirurgicală majoră (ce necesită anestezie) în ultima lună, sau intervenție chirurgicală minoră în ultimele 14 zile
17. persistența toxicității post intervenție chirurgicală
18. sarcină / alăptare.

Atenționări:

- Înainte de inițierea tratamentului cu panitumumab este necesară demonstrarea existenței statusului RAS (KRAS și NRAS) de tip sălbatic. Status-ul mutațional trebuie determinat de către un laborator cu experiență care folosește o metodă de testare a mutațiilor KRAS (exoni 2,3 și 4) și NRAS (exoni 2,3 și 4) validată.
- Panitumumab nu trebuie administrat intravenos prin injectare rapidă sau în bolus.
- La pacienții tratați cu panitumumab au fost observate complicații infecțioase care pot pune viața în pericol și complicații infecțioase letale incluzând fascită necrozantă și sepsis; după punerea pe piață, au fost raportate cazuri rare de sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică la pacienții tratați cu panitumumab.
- Înaintea inițierii tratamentului cu panitumumab, pacienții trebuie testați pentru depistarea hipomagnezemiei și hipokaliemiei.
- Au fost raportate reacții de hipersensibilitate care au apărut la mai mult de 24 ore după perfuzie, incluzând un caz de angioedem cu evoluție letală care a apărut la mai mult de 24 ore după perfuzare. Pacienții trebuie să fie atenționați despre posibilitatea de apariție a unei reacții adverse cu debut întârziat și trebuie instruiți să contacteze medicul dacă apar simptome ale unei reacții de hipersensibilitate.
- La pacienții care prezintă diaree severă și deshidratare a fost observată insuficiența renală acută. Pacienții care au diaree severă trebuie instruiți să se adreseze imediat unui profesionist din domeniul sănătății.
- Panitumumab trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de cheratită, cheratită ulcerativă sau xeroftalmie severă.
- La femeile cu potențial fertil, trebuie luate măsuri contraceptive adecvate în timpul tratamentului cu panitumumab și pentru încă 2 luni de la administrarea ultimei doze; dacă panitumumab este utilizat în timpul sarcinii sau dacă pacienta rămâne gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament, trebuie atenționată asupra riscului

potențial de pierdere a sarcinii sau riscului potențial asupra fătului.

IV. Tratament

Doza recomandată și mod de administrare: Doza recomandată de panitumumab este de 6 mg/kg administrată o dată la fiecare două săptămâni. Combinația acceptată a aduce economii bugetare conform raportului de evaluare a tehnologiilor medicale este cea dintre concentrația de 100 mg și cea de 400 mg.

Pacienții vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani): Nu există date clinice care să susțină ajustarea dozei la persoanele vârstnice.

Insuficiență renală: Siguranța și eficacitatea panitumumabului nu au fost studiate la pacienții cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică: Siguranța și eficacitatea panitumumabului nu au fost studiate la pacienții cu insuficiență hepatică.

V. Criterii de reducere a dozei/întrerupere temporară/definitivă a tratamentului:

- în cazul apariției toxicității dermatologice sau apariției toxicității la nivelul țesuturilor moi asociată cu complicații inflamatorii sau infecțioase grave sau care pot pune viața în pericol, administrarea de panitumumab trebuie întreruptă

- în cazul apariției sau agravării simptomelor pulmonare, tratamentul cu panitumumab trebuie întrerupt și trebuie realizată o investigație promptă a apariției acestor simptome; dacă se stabilește diagnosticul de boală pulmonară interstițială tratamentul cu panitumumab trebuie oprit definitiv și pacientul trebuie tratat corespunzător

- dacă apar reacții adverse severe sau care pun în pericol viața în timpul perfuzării sau oricând după perfuzare (de exemplu prezența bronhospasmului, angioedem, hipotensiune arterială, necesitatea tratamentului parenteral sau anafilaxie), panitumumabul trebuie întrerupt definitiv; la pacienții care prezintă o reacție ușoară sau moderată legată de perfuzare (gradele 1 și 2 CTCAE versiunea 4.0) viteza de perfuzare trebuie scăzută în timpul respectivei perfuzări; se recomandă menținerea acestei viteze scăzute de perfuzie în cazul tuturor perfuziilor ulterioare.

- dacă este confirmat diagnosticul de cheratită ulcerativă, tratamentul cu panitumumab trebuie întrerupt temporar sau definitiv;

- dacă este diagnosticată cheratita, trebuie luate cu atenție în considerare beneficiile și riscurile continuării tratamentului.

- apariția evenimentelor trombotice venoase impun oprirea terapiei

- reacțiile dermatologice de gradul 3 (CTCAE versiunea 4.0) sau mai mare sau reacțiile adverse cutanate considerate intolerabile, impun anumite modificări ale dozei de panitumumab, care sunt menționate în tabelul de mai jos:

Apariția simptomelor cutanate: \geq gradul 3 ¹	Administrarea de panitumumab	Rezultat	Reglarea dozelor
Apariție inițială	întrerupeți 1 sau 2 doze	ameliorat(< gradul 3)	se continuă perfuzia cu 100% din doza inițială
		nu este recuperat	se întrerupe administrarea
La a doua apariție	întrerupeți 1 sau 2 doze	ameliorat(< gradul 3)	se continuă perfuzia cu 80% din doza inițială
		nu este recuperat	se întrerupe administrarea
La a treia apariție	întrerupeți 1 sau 2 doze	ameliorat (< gradul 3)	se continua perfuzia cu 60% din doza inițială
		nu este recuperat	se întrerupe administrarea
La a patra apariție	întrerupeți tratamentul	-	-

¹ Mai mare sau egal cu gradul 3 este definit ca sever sau care pune viața în pericol.

Perioada de tratament: Tratamentul va continua pana la progresia bolii sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

VI. Monitorizarea tratamentului.

Pacienții vor fi monitorizați:

o imagistic prin ex CT / RMN

o periodic, sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru identificarea reacțiilor dermatologice; pacienții cu reacții dermatologice severe sau toxicitate la nivelul țesuturilor moi sau la care apare agravarea reacțiilor în timpul administrării de panitumumab trebuie monitorizați pentru depistarea dezvoltării de sechele inflamatorii sau infecțioase (incluzând celulită și fasină necrozantă) și trebuie inițiat prompt tratamentul adecvat

o periodic, inclusiv până la 8 săptămâni după terminarea tratamentului, pentru apariția hipomagnezemiei, hipocalcemiei asociate, hipokaliemiei și a hiperglicemiei

- o pentru reacții legate de perfuzare
- o periodic pentru detectarea insuficienței renale acute
- o periodic pentru depistarea infecției de tract urinar
- o periodic pentru identificarea afectării hematologice (anemie, leucopenie)
- o periodic sau de câte ori este clinic indicat pentru depistarea tulburărilor vasculare (hipertensiunii arteriale sau hipotensiunii arteriale, trombozei venoase profunde)
- o periodic sau ori de câte ori este indicat clinic, pentru identificarea afectării respiratorii (embolie pulmonară, epistaxis, brohospasm)
- o periodic, sau de câte ori este clinic indicat pentru apariția tulburărilor gastro-intestinale
- o periodic sau ori de câte ori este indicat clinic pentru identificarea semnelor și simptomelor sugestive de cheratită ca de exemplu apariția sau agravarea inflamației oculare, lacrimației, sensibilității la lumină, vederii încețoșate, durerii oculare și/sau înroșirii ochilor
- o periodic pentru detectarea dezechilibrelor electrolitice (hipokaliemie, hipomagnezie)

VII. Prescriptori.

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală.

DCI: OFATUMUMAB

I. DEFINITIA AFECTIUNII

Leucemia Limfatica Cronica (LLC)

II. INDICATII TERAPEUTICE

1. **Leucemia limfatica cronica netratata anterior** – pentru pacienții cu diagnostic de leucemie limfocitară cronică, care nu au primit tratament anterior și care nu sunt eligibili pentru tratamentul pe bază de fludarabină – Ofatumumab în asociere cu Clorambucil sau Bendamustină;
2. **Leucemia limfatica cronica refractara** – la pacienții cu diagnostic de leucemie limfocitară cronică refractari la tratamente cu fludarabină și alemtuzumab;
3. **Leucemia limfatica cronica recidivata** (definita ca un pacient căruia i s-a administrat minimum un tratament pentru LLC și care a obținut anterior remisiune/răspuns complet(ă) sau parțial(ă), dar care, după o perioadă de șase sau mai multe luni, a prezentat semne ale progresiei bolii) – Ofatumumab în asociere cu Fludarabina și Ciclofosfamida
4. Vârsta > 18 ani;

III. CRITERII DE INCLUDERE:

1. Leucemie limfatica cronica diagnosticata conform criteriilor internationale cu boala activa care necesita tratament; boala activa: minim 1 criteriu IWCLL 2008 indeplinit:
 - a. insuficienta medulara progresiva (dezvoltare/agravare anemie si/sau trombocitopenie)
 - b. splenomegalie masiva (>6 cm sub rebordul costal) / progresiva / simptomatica
 - c. limfadenopatie masiva (> 10 cm in diametrul cel mai mare) / progresiva / simptomatica
 - d. limfocitoza progresiva cu crestere >50% in 2 luni sau timp de dublare limfocitara (LDT) sub 6 luni
 - e. Oricare dintre urmatoarele simptome:
 - scadere ponderala $\geq 10\%$ in ultimele 6 luni
 - status de performanta ECOG ≥ 2 (incapabil de munca sau de a desfasura activitati uzuale)
 - Febra $> 38^{\circ}$ cu durata de ≥ 2 saptamani fara dovada de infectie
 - Transpiratii nocturne cu durata de >1 luna fara dovada de infectie
2. Leucemie limfatica cronica :
 - a. netratat anterior

- b. ineligibila pentru tratamentul pe baza de fludarabina datorita comorbiditatilor
- 3. Leucemia limfatica cronica refractara la tratamentele cu fludarabina si Alemtuzumab,
- 4. Leucemie limfatica cronica recidivata
- 5. Varsta peste 18 ani

IV. CRITERII DE EXCLUDERE:

- 1. Infectii severe, active
- 1. Hepatita cronica VHB+ activa
- 2. Hipersensibilitate la substanta activa sau la excipientii din compozitia produsului.

V. METODE DE DIAGNOSTIC, STADIALIZARE SI EVALUARE RISC:

- 1. anamneza, examen clinic
- 2. hemoleucograma + formula leucocitara
- 3. examen medular
- 4. imunofenotiparea limfocitelor din sange si/sau maduva prin **citometrie în flux** sau
- 5. examen histopatologic + teste imunohistochimice
- 6. testele citogenetice si de biologie moleculara aduc suplimentar elemente de prognostic, dar nu sunt obligatorii pentru stabilirea diagnosticului.
- 7. probe biochimice: fibrinogen, proteina C reactiva, lacticodehidrogenaza serica, functia renala, functia hepatica
- 8. **examelele imagistice** (radiografie, ecografie, tomografie) permit completarea diagnosticului și stadializarea (stabilirea gradului de extensie al bolii la diagnostic).
- 9. testarea infectiei cu virusul hepatitic B trebuie efectuata la toti pacientii inaintea inceperii tratamentului (cel puțin AgHBs si anti HBc) deoarece pacientii cu hepatita activa trebuiesc exclusi din tratament iar cei cu serologie pozitiva trebuie sa fie evaluati si sa primeasca acordul specialistului hepatolog.

VI. TRATAMENT

Ofatumumab trebuie administrat numai sub supravegherea unui medic specializat în administrarea terapiei oncologice și în spitale dotate cu echipamente de resuscitare.

Premedicație

Cu 30 de minute – 2 ore înainte de administrarea perfuziei cu Ofatumumab, pacienților li se va administra întotdeauna premedicație conform următoarelor scheme de administrare:

- administrare pe cale orală de paracetamol (acetaminofen) 1000 mg (sau echivalent), plus
- administrare pe cale orală sau intravenoasă de antihistaminice (50 mg difenhidramină sau 10 mg cetirizină sau echivalent), plus
- administrare pe cale intravenoasă de corticosteroizi (100 mg prednisolon sau echivalent).

Doze :

LLC netratată anterior :

Pentru LLC netratată anterior, doza recomandată și schema de administrare este de 300 mg în ziua 1, urmată de 1000 mg o săptămână mai târziu în ziua 8 (ciclul 1), fiind urmată de 1000 mg în ziua 1 a ciclurilor ulterioare, pentru minim 3 cicluri, până la obținerea celui mai bun răspuns sau până la un maxim de 12 cicluri (la fiecare 28 de zile). Se asociază cu Clorambucil sau Bendamustin

LLC refractară

Doza recomandată este de 300 mg pentru prima perfuzie și 2000 mg pentru toate perfuziile ulterioare. Schema de administrare a perfuziilor constă în 8 perfuzii consecutive săptămânale, urmate la interval de 4-5 săptămâni de 4 perfuzii lunare consecutive (adică la fiecare 4 săptămâni).

LLC recidivantă

Pentru LLC recidivantă, doza recomandată și schema de administrare este de 300 mg în ziua 1 urmată de 1000 mg o săptămână mai târziu în ziua 8 (ciclul 1), fiind urmată de 1000 mg în ziua 1 a ciclurilor ulterioare, la intervale de 4 săptămâni, timp de până la maximum 6 cicluri. Se asociază cu Fludarabina și Ciclofosfamida

Mod de administrare :

- Ofatumumab se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă și trebuie diluat înainte de administrare.

- Soluția pentru perfuzie se obtine prin dizolvare Ofatumumab in 1000 ml ser fiziologic (ser clorurat 0.9%) si trebuie folosită în decurs de 24 de ore de la preparare.
- Viteza de administrare a perfuziei initiale cu 300 mg de ofatumumab (0.3 mg/mL) trebuie sa fie de 12 ml/h. Daca nu apar reactii rata de perfuzie va creste (dublare) la fiecare 30 minute pana la o viteza maxima de 400 ml/ora. Potrivit acestei scheme durata perfuziei va fi de aproximativ 4 ore si 30 min.
- Daca prima perfuzie a decurs fara incidente, la urmatoarele perfuzii se va incepe administrarea cu o rata de 25 ml/ora cu o crestere (dublare) treptata a ratei la fiecare 30 minute mpana la un maxim de 400 ml/min. Astfel durata perfuziei va fi de aproximativ 4 ore.
- Reactii adverse la medicament asociate perfuziei pot duce la **scăderea vitezei** de administrare a perfuziei.
 - În cazul unor **reactii adverse ușoare sau moderate**, perfuzia trebuie întreruptă și reîncepută cu o viteză egală cu jumătate din cea de la momentul întreruperii, după ce starea pacientului este stabilizată. Dacă viteza de perfuzie nu a fost crescută de la valoarea inițială de 12 ml/oră înainte de întreruperea cauzată de apariția reacțiilor adverse, perfuzia trebuie reîncepută la 12 ml/oră, viteza standard de inițiere a perfuziei. Se poate continua creșterea vitezei de perfuzie conform procedurilor standard, în funcție de decizia medicului și de toleranța pacientului (fără a depăși dublul vitezei la fiecare 30 de minute).
 - În cazul unei **reactii adverse severe**, perfuzia trebuie întreruptă și reinițiată la 12 ml/oră, după ce starea pacientului este stabilă. Se poate continua creșterea vitezei de administrare a perfuziei conform procedurilor standard, în funcție de decizia medicului și de toleranța pacientului (fără a depăși dublul vitezei la fiecare 30 de minute).

Monitorizare :

- Evaluare preterapeutică
 - Verificarea diagnosticului
 - Determinarea stadiului bolii – examen clinic, prezenta/absenta semne B, hemograma completa
 - Inregistrare status performanta (ECOG)
 - hemoleucogramă cu formulă leucocitară;

- alte analize de biochimie, funcție renală, hepatică și ionograma
- teste virale – AgHBs, Ac antiHBc, Ac anti HCV, HIV
- optional, deleția 17 / mutație p53
- evaluare cardiologică ECG +/-Echo cord.
- Evaluare risc apariție sindrom de liza tumorală cu prevenția și tratarea acestuia
- Monitorizare hemoleucograma : a fost semnalată apariția neutropeniei prelungite și a neutropeniei cu debut întârziat.
- Toți pacienții trebuie să fie verificați pentru semne **de infecție cu virusul hepatitic B (VHB)** prin determinarea AgHBs și anticorpilor anti-HBc **înainte de inițierea** tratamentului cu Ofatumumab.
 - În cazul pacienților cu dovezi ale unei **infecții anterioare cu VHB** (AgHBs negativi, anticorpi anti-HBc pozitivi), se solicită consult gastroenterologie/boli infecțioase pentru supravegherea și inițierea terapiei antivirale pentru VHB.
 - Pacienții cu dovezi ale unei infecții anterioare cu VHB trebuie **monitorizați** pentru semnele clinice și de laborator ale infecției cu VHB sau ale reactivării hepatitei B **în timpul tratamentului** cu Ofatumumab și **timp de 6-12 luni după** administrarea ultimei perfuzii cu Ofatumumab.
- Pacienții cu **antecedente de boală cardiacă** trebuie monitorizați atent.

Modificări de doze :

- toxicitate renală – nu sunt studii, nu se recomandă ajustarea dozelor în caz de insuficiență renală ușoară sau medie cu un clearance creatinina peste 30 ml/min
- toxicitate hepatică – nu sunt studii, nu se recomandă ajustare doze

VII. CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE

- Evaluarea eficacității terapeutice se face pe baza **criteriilor de răspuns** recomandate în Ghidurile pentru LLC ale Grupului de Lucru al National Cancer Institute Working Group (**NCIWG**).

VIII. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

- **Hipersensibilitate** la ofatumumab sau la oricare dintre excipienți.

- Reacții severe si recidivante în timpul perfuziei cu ofatumumab.
- Suspiciunea de **leucoencefalopatie multifocală progresivă**.
- Reactivarea **hepatitei B** în timpul tratamentului cu ofatumumab.
- Aparitia de **aritmii cardiace grave** sau care pun viața pacientului în pericol.
- Semne de progresie a bolii

IX. PRESCRIPTORI

Medicii din specialitățile hematologie sau oncologie medicală, după caz.

DCI: BRENTUXIMAB VEDOTIN

I.INDICAȚII TERAPEUTICE:

- Tratamentul pacienților **adulți** cu **limfom Hodgkin (LH) CD30+ recidivat sau refractar**:
 - o **după transplant** de celule stem autologe (TCSA) sau
 - o **după cel puțin două tratamente** anterioare, când TCSA sau chimioterapia cu mai multe medicamente nu reprezintă o opțiune de tratament.
- Tratamentul pacienților **adulți** cu **LH CD30+** care prezintă **risc crescut de recidivă sau progresie după TCSA**:
- Tratamentul pacienților **adulți** cu **limfom anaplastic cu celule mari sistemic (LACMs), recidivat sau refractar**.

II.DIAGNOSTIC:

Diagnosticul patologic trebuie realizat cu respectarea **clasificării OMS** dintr-un număr suficient de mare de eșantioane obținute chirurgical în urma efectuării de biopsii ale nodulilor limfatici.

- **În Limfomul Hodgkin clasic**, prezența **celulelor Hodgkin și Reed-Sternberg (HRS)** reprezintă un criteriu definitoriu al patologiei, în timp ce **detectia de celule limfocitare predominante (LP - care exprimă CD 20 și CD 45, dar nu și CD 15 și CD 30)** este necesară pentru diagnosticul **NLPHL**.
Pacienții diagnosticați cu limfom Hodgkin conform criteriilor stabilite de Societatea Europeană de Oncologie în 2014 sunt supuși efectuării următoarelor **investigații paraclinice și de laborator obligatorii**, necesare indicației terapeutice:
 - o **computer tomografie** al toracelui și abdomenului (procedură obligatorie);
 - o **tomografie cu emisie de pozitroni de referință (PET)** pentru evaluarea răspunsului; se poate folosi și ca stadializare (în funcție de accesibilitate)
 - o datorită sensibilității ridicate a PET/CT pentru afectarea măduvei osoase, biopsia de măduvă osoasă nu mai este indicată la pacienții care urmează o evaluare PET/CT (nivel de evidență III, grad de recomandare B); dacă nu se realizează PET/CT, se impune **biopsia de măduvă osoasă**;
 - o **hemograma, proteina C reactivă, fosfatazei alcaline serice, lactat dehidrogenaza, enzimele hepatice și albumina**, sunt obligatorii;
 - o testări privind prezența **virusurilor hepatice B, C și HIV** sunt obligatorii (nivel de evidență II-III, grad de recomandare A);
 - o **stadializarea** se realizează conform **clasificării Ann Arbor** în funcție de factorii de risc definiți clinic; pacienții sunt clasificați în 3 categorii (stadiul limitat, intermediar și avansat, conform Organizației Europene pentru Cercetare și Tratament al Cancerului/Asociației pentru Studiul Limfomului și Grupului German pentru Hodgkin);
 - o testarea **funcțiilor cardiace și pulmonare** anterior începerii tratamentului este necesară pentru identificarea pacienților care prezintă risc crescut de a dezvolta complicații acute și/sau pe termen lung;

- chimioterapia și radioterapia pot afecta permanent **fertilitatea**, de aceea consilierea în domeniu este necesară pentru pacienții tineri de ambele sexe înainte de începerea terapiei.
- **Diagnosticul LACMs** trebuie să fie confirmat de un **expert hematopatolog** care să confirme diferențierea comparativ cu alte limfoame care pot imita LACM (conform ghidului clinic ESMO privind limfomul malign, partea a doua, publicat în anul 2013).

III.CRITERII DE INCLUDERE:

- **Limfom Hodgkin (LH) care exprimă CD30, recidivat sau refractar, după TCSA** (transplant de celule stem autologe) **sau după cel puțin două tratamente** anterioare când TCSA sau chimioterapia cu mai multe medicamente nu reprezintă o opțiune de tratament.
- Pacienți **adulți** cu **Limfom Hodgkin (LH) care exprimă CD30**, care prezintă **risc crescut de recidivă sau progresie după TCSA:**
 - pacienții care nu au obținut remisiunea completă după terapia de prima linie
 - pacienții care au recăzut sub 12 luni de la obținerea răspunsului complet la terapia de prima linie
 - pacienții care au la recădere situs-uri extraganglionare (chiar dacă recăderea este după 12 luni de la răspunsul terapeutic complet).
 - pacienții care după recădere au avut simptome B înainte de transplantul autolog
 - pacienții care au avut două sau mai multe terapii de salvare anterior transplantului autolog
- **Limfom anaplastic cu celule mari sistemic (LACMs)**

IV.CRITERII DE EXCLUDERE:

- **hipersensibilitate** la Brentuximab vedotin;
- **administrarea concomitentă de bleomicină** și brentuximab vedotin determină toxicitate pulmonară.

V.TRATAMENT:

DOZE:

- **Doza inițială** recomandată de Brentuximab vedotin
 - Doza recomandată este de **1,8 mg/kg**, administrată ca **perfuzie intravenoasă** timp de **30 de minute** o dată **la 3 săptămâni**.

- Doza terapeutică recomandată pentru pacienții cu **insuficiență renală severă și/sau** cu **insuficiență hepatică** este de **1,2 mg/kg** corp administrată intravenos timp de 30 minute la fiecare 3 săptămâni.
- Doza totală care urmează să fie diluată = doza de brentuximab vedotin (mg/kg) x greutatea corporală a pacientului (kg)/concentrația flaconului reconstituit (5 mg/ml). Dacă greutatea pacientului este peste 100 kg, în calculul dozei trebuie să intre **100 kg**.
- Număr de flacoane necesare = doza totală de brentuximab vedotin (ml) care urmează să fie administrată/volum total per flacon (10 ml/flacon).

Ajustări ale dozei

- Doza trebuie administrată cu **întârziere dacă se manifestă neutropenie** în timpul tratamentului:
 - se continuă cu aceeași doză în caz de neutropenie grad 1 ($< \text{LIN} -1.500/\text{mm}^3$; $< \text{LIN} -1,5 \times 10^9/\text{l}$) sau grad 2 ($< 1.500 - 1000/\text{mm}^3$; $< 1,5 -1,0 \times 10^9/\text{l}$);
 - se întrerupe doza până când toxicitatea devine \leq grad 2 sau la nivel inițial, apoi se reia tratamentul cu aceeași doză și schemă dacă neutropenia are gradele 3 ($< 1.000 -500/\text{mm}^3$; $< 1,0-0,5 \times 10^9/\text{l}$) sau 4 ($< 500/\text{mm}^3$; $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$). Se consideră factorii de creștere hematopoietică (G-CSF sau GM-CSF) în ciclurile ulterioare pentru pacienții care manifestă neutropenie de Gradul3 sau Gradul4.
 - LIN=limita inferioara a valorilor normalului
- **Dacă se agravează neuropatia senzorială sau motorie periferică** în timpul tratamentului:
 - se continuă cu aceeași doză în neuropatie grad 1 (parestezie și/sau pierderea reflexelor, fără pierderea funcției);
 - se întrerupe doza până când toxicitatea \leq grad 1 sau la nivelul inițial, apoi se reia tratamentul cu o doză redusă de 1,2 mg/kg o dată la 3 săptămâni în neuropatie grad 2 (interferă cu funcția, dar nu cu activitățile cotidiene) sau grad 3 (interferă cu activitățile cotidiene);
 - se întrerupe tratamentul în neuropatie senzorială grad 4 care generează handicap sau neuropatie motorie cu risc letal sau care duce la paralizie.

MONITORIZAREA TRATAMENTULUI:

- Pacienții trebuie **monitorizați cu atenție** pentru identificarea semnelor sau simptomelor noi sau de agravare neurologică, cognitivă sau comportamentală, care pot sugera apariția **leucoencefalopatiei multifocale progresivă** (LMP) ca urmare a reactivării virusului John Cunningham și care, deși este o afecțiune rară de demielinizare a sistemului nervos centrat, este deseori letală. Dacă se confirmă un diagnostic de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) se întrerupe definitiv tratamentul.
- Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru dureri abdominale noi sau agravate, care pot fi sugestive pentru pancreatita acută. Tratamentul cu

brentuximab vedotin trebuie suspendat temporar în orice suspiciune de pancreatită acută. Tratamentul cu brentuximab vedotin trebuie întrerupt dacă diagnosticul de pancreatită acută este confirmat.

- Monitorizarea funcției pulmonare; în cazul în care apar simptome pulmonare noi sau care se agravează (de exemplu tuse, dispnee), trebuie efectuată o evaluare diagnostică promptă și pacienții trebuie tratați corespunzător. Se va lua în considerare opțiunea de a menține doza de brentuximab vedotin în timpul evaluării și până la îmbunătățirea simptomelor.
 - Pacienții trebuie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului pentru identificarea apariției de posibile infecții grave și oportuniste.
 - Au fost raportate reacții imediate și întârziate datorate perfuziei (IRR), cât și reacții anafilactice. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție în timpul și după perfuzie. Dacă apare o reacție anafilactică, administrarea brentuximab vedotin trebuie oprită imediat și permanent și trebuie administrat tratament medicamentos adecvat.
 - Sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică au fost raportate în timpul tratamentului cu brentuximab vedotin; tratamentul trebuie întrerupt și trebuie administrat tratament medicamentos adecvat.
 - Pacienții cu tumoră cu proliferare rapidă și masă tumorală mare prezintă risc de sindrom de liză tumorală; acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție și li se va aplica conduita terapeutică în conformitate cu cea mai bună practică medicală
 - Monitorizare gastro-intestinală (ocluzie intestinală, enterocolită, colită neutropenică, eroziune, ulcer, perforație și hemoragie)
 - Monitorizarea funcției hepatice; funcția hepatică trebuie testată înaintea inițierii tratamentului și trebuie monitorizată în mod curent la pacienții tratați cu brentuximab vedotin. Pacienții care suferă de toxicitate hepatică pot necesita o amânare, o schimbare a dozei sau o întrerupere a administrării brentuximab vedotin.
 - Monitorizarea cu atenție a valorilor glucozei serice la orice pacient care prezintă un eveniment de hiperglicemie sau care are un indice de masă corporeal crescut.
 - Atenție în cazul pacienților care respectă o **dietă cu restricție de sodiu**, deoarece acest medicament conține maxim 2,1 mmol (sau 47 mg) de sodiu/doză;
 - Sarcina: brentuximab vedotin nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care beneficiul pentru mamă depășește riscurile potențiale pentru făt. Dacă o femeie gravidă trebuie tratată, trebuie sfătuită clar cu privire la riscul potențial pentru făt.
 - Alăptare: trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la acest tratament, având în vedere un risc potențial al alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.
- **Oprirea tratamentului** cu Brentuximab vedotin:
- **decizia pacientului** de a întrerupe tratamentul cu Brentuximab vedotin, contrar indicației medicale;
 - decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Brentuximab vedotin în cazul **intoleranței la tratament, a complianței foarte scăzute, a toxicității majore sau progresiei de boală** (lipsă răspuns);

VI. PRESCRIPTORI:

Medici din specialitatea hematologie și oncologie medicală

„DCI: TRASTUZUMAB EMTASINE

I. Indicații:

Trastuzumab emtasine ca monoterapie, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm mamar HER2-pozitiv metastatic sau local avansat inoperabil, care au urmat anterior tratament cu trastuzumab și un taxan*, separat sau în asociere. Pacienții trebuie:

- să fi urmat anterior tratament pentru boală metastatică sau local avansată, sau
- să fi dezvoltat o recurență a bolii în timpul tratamentului adjuvant sau în intervalul a șase luni de la terminarea tratamentului adjuvant.

****Sau orice alt chimioterapic, conform practicii clinice din Romania.***

II. Criterii de includere:

- a) vârstă peste 18 ani;
- b) ECOG 0-2;
- c) FEVS \geq 50%.
- d) pacienți cu rezultat IHC 3+ sau test FISH/CISH/SISH pozitiv pentru Her2, determinat în laboratoarele acreditate (cel puțin o testare pentru stadiul metastatic), care îndeplinesc una dintre următoarele condiții:
 - stadiu metastatic, linia a doua de tratament pentru pacienții care au progresat în urma primei linii bazată pe trastuzumab.
 - stadiu metastatic, linia a treia sau ulterioara, pentru pacienții care nu au primit trastuzumab-emptasine în liniile anterioare.
 - local avansat inoperabil care a dezvoltat o recurență a bolii în timpul tratamentului adjuvant sau în intervalul a șase luni de la terminarea tratamentului adjuvant bazat pe Trastuzumab.

III. Criterii de excludere/ întrerupere definitivă/temporară (la latitudinea medicului curant):

- a. pacienți la care a fost întreruptă definitiv administrarea trastuzumab din cauza apariției reacțiilor adverse legate de perfuzie (IRR)
- b. afecțiuni cardiace importante (pacienții cu antecedente de infarct miocardic, angină pectorală care a necesitat tratament medical, cei care au avut sau au ICC (clasa II-IV NYHA), alte cardiomiopatii, aritmie cardiacă care necesită tratament medical, boală valvulară cardiacă semnificativă clinic, hipertensiune arterială slab controlată și exudat pericardic semnificativ din punct de vedere hemodinamic)
- c. pacienții care prezintă dispnee de repaus determinată de comorbidități
- d. sarcina/alăptare;
- e. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- f. Pacienți diagnosticați cu BPI sau pneumonită.
- g. Pacienți diagnosticați hiperplazie regenerativă nodulară a ficatului.

IV. Durata tratamentului: până la progresie sau apariția unor efecte secundare care depășesc beneficiul terapeutic.

V. Schema terapeutică:

Doza recomandată de trastuzumab emtasine este de 3,6 mg /kg greutate corporală, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă la fiecare 3 săptămâni (ciclu de tratament la 21 zile), conform instrucțiunilor din RCP produsului.

Modificarea dozei

Tratarea reacțiilor adverse simptomatice poate necesita întreruperea temporară, reducerea dozei sau întreruperea definitivă a tratamentului cu Trastuzumab emtasine, conform instrucțiunilor din RCP produsului.

După ce s-a efectuat o reducere de doză nu se poate relua creșterea dozei de Trastuzumab emtasine.

Scheme de reducere a dozei:

Schema de reducere a dozei (Doza inițială este de 3,6 mg/kg)	Doza care va trebui administrată
Prima reducere a dozei	3 mg/kg
A doua reducere a dozei	2,4 mg/kg
Necesitatea reducerii în continuare a dozei	Întreruperea tratamentului

Instrucțiuni de modificare a dozei în cazul transaminazelor crescute (AST/ALT)

Gradul 2 (< 2,5 până la $\leq 5 \times \text{LSN}$)	Gradul 3 (< 5 până la $\leq 20 \times \text{LSN}$)	Gradul 4 (< $20 \times \text{LSN}$)
Nu este necesară modificarea dozei.	Nu se va administra trastuzumab emtasine până când AST/ALT revine la grad ≤ 2 (> 2,5 până la $< 5 \times \text{LSN}$); apoi se va reduce doza	Se va întrerupe administrarea trastuzumab emtasine

Instrucțiuni de modificare a dozei în cazul hiperbilirubinemiei:

Gradul 2 (< 1,5 până la $\leq 3 \times \text{LSN}$)	Gradul 3 (< 3 până la $\leq 10 \times \text{LSN}$)	Gradul 4 (< $10 \times \text{LSN}$)
Nu se va administra trastuzumab emtasine până când valoarea bilirubinei totale revine la grad ≤ 1 ($> \text{LSN}$ până la $1,5 \times \text{LSN}$). Nu este necesară modificarea dozei.	Nu se va administra trastuzumab emtasine până când valoarea bilirubinei totale revine la grad ≤ 1 ($> \text{LSN}$ până la $1,5 \times \text{LSN}$); apoi se va reduce doza	Se va întrerupe administrarea trastuzumab emtasine

Instrucțiuni de modificare a dozei în cazul trombocitopeniei:

Gradul 3 (Numărul trombocitelor: 25000 până la $< 50000/\text{mm}^3$)	Gradul 4 (Numărul trombocitelor: $< 25000/\text{mm}^3$)
Nu se va administra trastuzumab emtasine până când numărul trombocitelor revine la grad ≤ 1 (de exemplu numărul trombocitelor $\geq 75000/\text{mm}^3$). Nu este necesară	Nu se va administra trastuzumab emtasine până când numărul trombocitelor revine la grad < 1 (de exemplu numărul trombocitelor $\geq 75000/\text{mm}^3$); și apoi se va reduce doza

modificarea dozei.	
--------------------	--

Instrucțiuni de modificare a dozei în cazul disfuncției ventriculare stângi

FEVS < 40%	FEVS > 45%	FEVS 40% până la ≤ 45% și scăderea este < 10% puncte sub valoarea inițială	FEVS 40% până la ≤ 45% și scăderea este ≥ 10% puncte sub valoarea inițială	ICC simptomatică
Nu se va administra trastuzumab emtasine. Se va repeta evaluarea FEVS într-un interval de 3 săptămâni. Dacă se confirmă valoarea FEVS < 40%, se va întrerupe administrarea trastuzumab emtasine.	Se va continua tratamentul cu trastuzumab emtasine.	Se va continua tratamentul cu trastuzumab emtasine. Se va repeta evaluarea FEVS într-un interval de 3 săptămâni.	Nu se va administra trastuzumab emtasine. Se va repeta evaluarea FEVS într-un interval de 3 săptămâni. Dacă valoarea FEVS nu a revenit cu 10% puncte din valoarea inițială, se va întrerupe administrarea trastuzumab emtasine.	Se va întrerupe administrarea trastuzumab emtasine.

Neuropatie periferică

Administrarea trastuzumab emtasine trebuie întreruptă temporar la pacienții care prezintă neuropatie periferică de grad 3 sau 4 până la revenirea la ≤ gradul 2. La reluarea administrării se poate lua în considerare o reducere a dozei conform schemei de reducere a dozei.

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani. Nu sunt date suficiente pentru a stabili siguranța și eficacitatea la pacienții cu vârsta ≥ 75 de ani, deoarece datele provenite de la acest subgrup sunt limitate. Analizele farmacocinetice populaționale indică faptul că vârsta nu are un efect clinic semnificativ asupra farmacocineticii trastuzumab emtasine.

Pacienții cu insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. O potențială necesitate de ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență renală severă nu poate fi determinată din cauza datelor insuficiente și de aceea, pacienții cu insuficiență renală severă trebuie monitorizați cu atenție.

Pacienții cu insuficiență hepatică

Siguranța și eficacitatea la pacienții cu insuficiență hepatică nu au fost studiate. Nu se pot face recomandări specifice privind dozele.

IV. Întreruperea tratamentului

În cazul progresiei bolii (răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice

periodic). Se recomandă întreruperea tratamentului conform schemelor de modificare a dozei din RCP produsului, precum și în următoarele situații:

- sarcina/alăptare;
- pacienții care prezintă dispnee de repaus determinată de complicațiile malignității avansate sau a comorbidităților
- decizia medicului oncolog curant
- decesul pacientului

VII. Monitorizare:

- Funcția cardiacă trebuie evaluată la inițierea tratamentului și monitorizată pe parcursul acestuia, ori de câte ori este nevoie, inclusiv după încheierea tratamentului.
- Evaluare imagistică periodică

VIII. Prescriptori: medici specialiști Oncologie medicală

DCI: OBINUTUZUMAB

I. Indicația terapeutică

Leucemie limfocitara cronică (LLC)

Obinutuzumab administrat **în asociere cu clorambucil** este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) **netratată anterior** și cu **comorbidități** care nu permit administrarea unui tratament pe bază de fludarabină în doză completă.

II. Criterii de includere în tratament

- La pacienții cu LLC și indicație de inițiere a tratamentului, cărora nu li s-a administrat nici un tratament și care au alte afecțiuni care induc intoleranța la administrarea unei doze complete de fludarabină.

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la obinutuzumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament
- Obinutuzumab nu trebuie administrat în prezența unei infecții active și trebuie acordată atenție atunci când se ia în considerare utilizarea Obinutuzumab la pacienții cu infecții recurente sau cronice în antecedente
- Pacienții cu hepatită B activă nu trebuie tratați cu Obinutuzumab
- Obinutuzumab nu trebuie administrat la femeile gravide decât dacă beneficiul potențial depășește riscul potențial
- Nu se administrează Obinutuzumab copiilor și adolescenților cu vârstă sub 18 ani, deoarece nu există informații privind utilizarea sa la aceste grupe de vârstă

IV. Tratament

Doze:

- Leucemie limfocitară cronică (LLC): se vor administra 6 cicluri de tratament cu Obinutuzumab în asociere cu un alt medicament pentru tratamentul cancerului, numit clorambucil. Fiecare ciclu de tratament durează 28 de zile.
- În **Ziua 1** din **primul ciclu** de tratament, se va administra, foarte lent, o parte a primei doze, de 100 miligrame (mg) de Obinutuzumab. Se va monitoriza cu atenție pentru a putea depista reacțiile adverse legate de administrarea perfuziei (RAP).
 - Dacă nu apare vreo reacție legată de administrarea perfuziei după administrarea acestei mici părți din prima doză, restul primei doze (900 mg) va fi administrat în aceeași zi.
 - Dacă apare o reacție legată de administrarea perfuziei după administrarea acestei mici părți din prima doză, restul primei doze va fi administrat în Ziua 2.
- Schemă standard de tratament:
 - Ciclu 1 de tratament – va include trei doze de Obinutuzumab în intervalul celor 28 de zile:
 - Ziua 1 – o parte a primei doze (100 mg)

- Ziua 2 sau Ziua 1 (continuare) – restul primei doze, 900 mg
- Ziua 8 – doză completă (1000 mg)
- Ziua 15 – doză completă (1000 mg)
- Ciclurile de tratament 2, 3, 4, 5 și 6 – o singură doză de Obinutuzumab în intervalul celor 28 de zile:
 - Ziua 1 – doză completă (1000 mg).

Profilaxia și premedicația în cazul sindromului de liză tumorală (SLT)

Se consideră că pacienții cu încărcătură tumorală mare și/sau cu un număr mare de limfocite circulante [$> 25 \times 10^9 / l$] și/sau insuficiență renală [$Cl_{cr} < 70 \text{ ml/min}$] au risc de SLT și trebuie să primească tratament profilactic. Profilaxia:

- hidratare corespunzătoare
- uricozurice (de exemplu, *alopurinol*) sau
- urat-oxidază (de exemplu, *rasburicază* începând cu 12-24 de ore înainte de inițierea tratamentului.

Profilaxia și premedicația în cazul apariției reacțiilor legate de administrarea perfuziei (RAP)

- **Ziua 1, ciclul 1:**
 - corticosteroizi i.v.: obligatoriu pentru pacienții cu LLC, - cu o ora înainte de Obinutuzumab (100mg prednison/prednisolon sau 20mg dexametazonă sau 80mg metilprednisolon)
 - analgezic/antipiretic oral – cu minim 30 minute înainte de Obinutuzumab (1000mg acetaminofen/ paracetamol)
 - antihistaminic – cu 30 minute înainte de Obinutuzumab (50mg difenhidramină)
- **Ziua 2, ciclul 1:**
 - corticosteroizi i.v. – cu o oră înainte de Obinutuzumab (100mg prednison/ prednisolon sau 20mg dexametazonă sau 80mg metilprednisolon)
 - analgezic/antipiretic oral – cu 30 minute înainte (1000mg acetaminofen/ paracetamol)
 - antihistaminic – cu 30 minute înainte (50mg difenhidramină)
- se va avea în vedere întreruperea tratamentului cu antihipertensive cu 12 ore înainte de și pe durata administrării fiecărei perfuzii cu Obinutuzumab și în decursul primei ore după administrare, datorită posibilității de apariție a hipotensiunii arteriale în urma tratamentului cu Obinutuzumab.

V. Monitorizarea tratamentului

- Înainte de inițierea tratamentului:
 - Hemoleucogramă cu Formulă leucocitară
 - Biochimie: funcția renală (creatinina, uree), valorile serice ale potasiului seric (ionograma) și acidului uric, transaminaze (TGO, TGP), fosfataza alcalină.
 - Evaluare cardiologică (EKG, ecocardiografie)
 - Evaluare imagistică (CT toraco-abdomino-pelvin)

- Periodic:
 - Hemoleucograma cu formulă leucocitară
 - Biochimie: funcție renală (creatinină, uree, ac uric), transaminaze (TGO, TGP), fosfataza alcalină
 - Ionograma: potasiu seric
 - Reevaluare cardiologică (EKG, Ecocardiografie) la nevoie
 - Evaluare imagistică (CT toraco-abdomino-pelvin) la nevoie

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Obinutuzumab:

- lipsa de raspuns
- intoleranta

VII. Prescriptori: Inițierea si continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie medicală.

DCI NIVOLUMABUM

1. Indicație: Melanomul malign

I. Indicații:

Nivolumab este indicat în monoterapie pentru tratamentul melanomului în stadiu avansat (nerezecabil sau metastazat) la adulți.

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 117 (conform clasificării internaționale a bolilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

- Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
- Melanom avansat local si/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic
- Evaluarea extensiei bolii locale, regionale si la distanta (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea in stadiile IIIC sau IV de boala
- Status de performanta ECOG 0-2*
- Este permisa prezenta metastazelor cerebrale, cu condiția ca acestea sa fie tratate si stabile, fără corticoterapie de întreținere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doza de întreținere)*

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți
- Pacienta însărcinată sau care alăptează
- Tratament anterior cu imunoterapie (antiPD1/antiPDL1 sau antiCTLA4 etc)
- Prezenta unei afecțiuni auto-imune, inclusiv diabet zaharat prin mecanism auto- imun; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesita tratament sistemic imunosupresor nu reprezintă contraindicație pentru nivolumab*
- Boala interstițială pulmonara simptomatica*
- Insuficienta hepatica severa*
- Hepatita virala C sau B in antecedente (boala prezenta, evaluabila cantitativ - determinare viremie)*
- Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o afecțiune concomitentă (inclusiv corticoterapie in doza zilnica mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)*

* Observație: pentru pacienții cu status de performanta ECOG > 2, determinări secundare cerebrale netratate sau instabile neurologic, boala inflamatorie pulmonara pre- existentă, afecțiuni autoimune pre-existente, tratamente imunosupresoare anterioare, necesar de corticoterapie in doza mai mare de 10 mg de prednison pe zi sau echivalent, hepatita cronica cu virus B sau C tratata, controlata, cu viremie redusa semnificativ sau absenta după tratamentul specific, insuficiență hepatica severa, nu exista date din trialurile clinice de înregistrare, nefiind înrolați in aceste studii clinice pivot.

Deoarece nu exista o alternativa terapeutica eficienta pentru indicatia curenta (mai ales pentru pacientii fara mutatii la nivelul BRAF), nivolumab poate fi utilizat cu precautie, chiar si in absenta datelor, pentru aceste grupe de pacienti, dupa o analiza atenta a raportului risc potential-beneficiu, efectuata individual, pentru fiecare caz in parte.

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiilor IIIC si IV
- Confirmarea histologica a diagnosticului
- Evaluare biologica: hemoleucograma, GOT, GPT, lipaza, amilaza, TSH, T3, T4, glicemie, creatinina, uree, ionograma serica, si alti parametrii in functie de decizia medicului curant

Doze, tehnica administrare, valabilitate:

Nivolumab in monoterapie: doza recomandata este de 3 mg/kg administrat intravenos pe durata a 60 de minute la fiecare 2 săptămâni.

Tratamentul cu nivolumab trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până la aparitia unei toxicitati inacceptabile.

Grupe speciale de pacienți:

Pacienții care urmează o dietă cu restricție de sodiu - fiecare ml din acest medicament conține sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg). Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții ce urmează o dietă cu restricție de sodiu.

Copii și adolescenți - siguranța și eficacitatea Nivolumab la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu exista date disponibile din trialurile clinice de inregistrare

Pacienți vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici (≥ 65 de ani).

Insuficiență renală - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă sunt limitate pentru a putea permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți.

Insuficiență hepatică - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică incipientă. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienți. Nivolumab trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubină totală $> 1,5 - 3 \times$ limita superioară a valorilor normale [LSVN] și orice valoare a transaminazelor) sau severă (bilirubină totală $> 3 \times$ LSVN și orice valoare a transaminazelor).

Modificarea dozei:

Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.

În funcție de severitatea reacției adverse, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt temporar și administrați corticosteroizi.

Doza necesara de metilprednisolon administrat intravenos este de 1-4 mg/kgc, in functie de tipul efectului secundar si de intensitatea acestuia.

Se va adăuga terapie specifică fiecărui tip de efect secundar: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta®), hidratare intravenoasă, substituție de săruri (per os sau intravenos - soluție Ringer) - pentru sindrom diareic, antibiotice - pentru pneumonita interstițială, hepato-protectoare - pentru reacția hepatică, etc

Se va adăuga terapie cu rol imunosupresiv diferită de corticoterapie în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nicio ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.

Conform recomandărilor de mai sus, corticoterapia sistemică și alte terapii imunosupresoare pot fi utilizate după inițierea administrării nivolumab în scopul tratării reacțiilor adverse mediate imun. Rezultatele preliminare arată că utilizarea terapiei imunosupresoare sistemice după inițierea tratamentului cu nivolumab nu exclude răspunsul la nivolumab.

V. Monitorizarea tratamentului:

- Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8-12 săptămâni) și / sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).
- Pentru a confirma etiologia reacțiile adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată și se recomandă consult interdisciplinar.
- Pacienții trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacție adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.

VI. Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun

Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 10\%$; foarte frecvente): fatigabilitatea (33%), erupția cutanată (20%), pruritul (18%), diareea (16%) și greața (14%), creșterea valorii AST, ALT, bilirubinei totale, creșterea valorii fosfatazei alcaline, creșterea valorii creatininei, limfopenie, trombocitopenie, anemie. Majoritatea reacțiilor adverse au fost de intensitate ușoară până la moderată (grad 1 sau 2).

Reacții adverse frecvente (între 1% și 10% incidenta): infecții ale tractului respirator superior, reacție la administrarea în perfuzie, hipotiroidism, hipertiroidism, hiperglicemie, hiponatremie, scăderea apetitului alimentar, neuropatie periferică, cefalee, amețeli, hipertensiune arterială, pneumonită, dispnee, tuse, colită, stomatită, vărsături, durere abdominală, constipație, vitiligo, xeroză cutanată, eritem, alopecie, durere musculoscheletică, artralgie, febră, edem (inclusiv edem periferic), creșterea valorii lipazei, creșterea valorii amilazei, neutropenie

Reacții adverse mai puțin frecvente (sub 1% incidenta): reacție anafilactică, hipersensibilitate, insuficiență suprarenală, hipopituitarism, hipofizită, tiroidită, cetoacidoză, diabetică, diabet zaharat, sindrom Guillain-Barré, demielinizare, sindrom miastenic, neuropatie autoimună (inclusiv pareză a nervilor facial și abducens), uveită, aritmie (inclusiv aritmie ventriculară), pancreatită, eritem polimorf, psoriazis, rozacee, nefrită tubulo-interstițială, insuficiență renală

Efecte secundare (toxicitate) specifice - mediate imun

Pneumonită mediate imun În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat cazuri severe de pneumonită sau afecțiune pulmonară interstițială, inclusiv decese. Se impune

monitorizare pentru depistarea semnelor clinice și radiologice și a simptomelor sugestive pentru pneumonită: modificări radiologice (de exemplu, opacități focale cu aspect de sticlă de geam mat, infiltrate difuze), dispnee și hipoxie. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

În cazul pneumonitei de grad 3 sau 4, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent și trebuie inițiată corticoterapia în doze echivalente cu 2-4 mg/kg/zi de metilprednisolon.

În cazul pneumonitei de grad 2 (cu simptomatologie), trebuie amânată administrarea nivolumab și inițiată corticoterapia în doze echivalente cu 1 mg/kg/zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obține nici o ameliorare în pofida inițierii corticoterapiei, trebuie crescută doză de corticosteroid până la doze echivalente cu 2-4 mg/kg/zi de metilprednisolon și tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent.

Colită mediată imun În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat cazuri severe de diaree sau colită. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea diareei și a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală și prezenta de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

În cazul diareei sau al colitei de grad 4, trebuie întrerupt permanent tratamentul cu nivolumab și trebuie inițiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1-2 mg/kg/zi de metilprednisolon.

În cazul diareei sau al colitei de grad 3, trebuie amânată administrarea nivolumab și inițiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1-2 mg/kg/zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obține nici o ameliorare în pofida inițierii corticoterapiei, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent.

În cazul diareei sau al colitei de grad 2, trebuie amânată administrarea nivolumab. În cazul în care diareea sau colita sunt persistente, se utilizează corticoterapie în doză echivalentă cu 0,5-1 mg/kg/zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei, dacă a fost necesară. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obține nici o ameliorare în pofida inițierii corticoterapiei, trebuie crescută doză de corticosteroid până la o doză echivalentă cu 1-2 mg/kg/zi de metilprednisolon și tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent.

Hepatită mediată imun În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat cazuri de hepatită severă. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creșterea concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor și ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

În cazul creșterilor de grad 3 sau 4 ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor sau bilirubinei totale, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent și trebuie inițiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1-2 mg/kg/zi de metilprednisolon.

În cazul creșterilor de grad 2 ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor sau bilirubinei totale, trebuie amânată administrarea nivolumab. În cazul în care aceste valori crescute ale testelor de laborator persistă, trebuie utilizată corticoterapie în doză echivalentă cu 0,5-1 mg/kg/zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei, dacă a fost

necesară. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obține nici o ameliorare în pofida inițierii corticoterapiei, se cresc dozele de corticosteroid până la doze echivalente cu 1-2 mg/kg/zi de metilprednisolon și tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent.

Nefrită sau disfuncție renală mediată imun În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat cazuri de nefrită severă sau de disfuncție renală severă. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru nefrită și disfuncție renală. Majoritatea pacienților se prezintă cu creșteri asimptomatice ale concentrațiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

În cazul creșterilor de grad 4 ale concentrațiilor serice ale creatininei, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent și trebuie inițiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1-2 mg/kg/zi de metilprednisolon.

În cazul creșterilor de grad 2 sau 3 ale concentrațiilor serice ale creatininei, trebuie amânată administrarea nivolumab și trebuie inițiată corticoterapia în doză echivalentă cu 0,5-1 mg/kg/zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obține nicio ameliorare în pofida inițierii corticoterapiei, trebuie crescută doza de corticosteroid până la doze echivalente cu 1-2 mg/kg/zi de metilprednisolon și tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent.

Endocrinopatii mediate imun În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat endocrinopatii severe: hipotiroidism, hipertiroidism, insuficiență suprarenaliană, hipofizită, diabet zaharat sau cetoacidoză diabetică. Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor endocrinopatiilor și pentru modificări ale funcției tiroidiene (la începutul tratamentului, periodic pe parcursul tratamentului și așa cum este indicat pe baza evaluării clinice). Pacienții pot avea stări de oboseală, cefalee, modificări ale stării mentale, dureri abdominale, modificări ale tranzitului intestinal și hipotensiune arterială sau simptome nespecifice care pot fi asemănătoare altor cauze, precum metastaze cerebrale sau o afecțiune de fond. Semnele și simptomele endocrinopatiilor trebuie considerate mediate imun, cu excepția cazului în care a fost identificată o altă etiologie.

În cazul hipotiroidismului simptomatic, trebuie amânată administrarea nivolumab și trebuie inițiată terapia de substituție cu hormon tiroidian, după cum este necesar.

În cazul hipertiroidismului simptomatic, trebuie amânată administrarea nivolumab și trebuie inițiat tratamentul cu metimazol, după cum este necesar. Corticoterapia în doză echivalentă cu 1-2 mg/kg/zi de metilprednisolon trebuie avută în vedere în cazul în care se suspectează inflamația acută a glandei tiroide. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei, dacă a fost necesară. Monitorizarea funcției tiroidiene trebuie continuată pentru a asigura utilizarea terapiei adecvate de substituție hormonală.

În cazul insuficienței suprarenaliene simptomatice, trebuie amânată administrarea nivolumab și trebuie inițiată corticoterapia de substituție fiziologică, după cum este necesar. Monitorizarea funcției glandelor suprarenale și a concentrațiilor de hormon trebuie continuată pentru a asigura utilizarea terapiei adecvate de substituție cu corticosteroid.

În cazul hipofizitei simptomatice, trebuie amânată administrarea nivolumab și trebuie inițiată, după cum este necesar, terapia de substituție hormonală. Corticoterapia în doză echivalentă cu 1-2 mg/kg/zi de metilprednisolon trebuie avută în vedere în cazul în care

se suspectează inflamația acută a hipofizei. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei, dacă a fost necesară. Monitorizarea funcției hipofizare și a concentrațiilor de hormoni trebuie continuată pentru a asigura utilizarea terapiei adecvate de substituție hormonală.

În cazul diabetului zaharat simptomatic, trebuie amânată administrarea nivolumab și trebuie inițiată, după cum este necesar, terapia de substituție cu insulină. Monitorizarea glicemiei trebuie continuată pentru a asigura utilizarea adecvată a substituției cu insulină.

Erupții cutanate mediate imun În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat erupții cutanate severe care pot fi mediate imun.

În cazul erupțiilor cutanate de grad 3, tratamentul cu nivolumab trebuie amânat,

În cazul erupțiilor cutanate de grad 4 acesta trebuie întrerupt. Erupțiile cutanate severe trebuie tratate cu doze mari de corticosteroizi echivalente cu 1-2 mg/kg/zi de prednison. Trebuie precauție atunci când se ia în considerare utilizarea nivolumab la pacienții care au avut anterior o reacție adversă cutanată severă sau care a pus viața în pericol în cazul tratamentului anterior cu alte medicamente imunostimulatoare antineoplazice.

Alte reacții adverse mediate imun La mai puțin de 1% dintre pacienții tratați cu doze diferite de nivolumab în studiile clinice care au vizat tipuri tumorale diferite, au fost raportate următoarele reacții adverse: pancreatită, uveită, demielinizare, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial și abducens), sindrom Guillain-Barré, hipopituitarism și sindrom miastenic. În cazul reacțiilor adverse mediate imun suspectate, se impune evaluarea adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze. Pe baza severității reacției adverse, trebuie amânată administrarea nivolumab și administrată corticoterapie. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. Tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent în cazul recidivei oricărei reacții adverse mediate imun severe și al oricărei reacții adverse mediate imun care pune viața în pericol.

Reacții legate de administrarea perfuziei În studiile clinice, au fost raportate reacții severe legate de administrarea perfuziei. În cazul unei reacții severe legate de administrarea perfuziei, trebuie întreruptă perfuzia cu nivolumab și administrat tratamentul medical adecvat. Pacienții cu reacții adverse ușoare sau moderate pot fi tratați cu nivolumab sub supraveghere atentă.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- **Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absenta beneficiului clinic.** Cazurile cu progresie imagistica, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenție, având în vedere posibilitatea de apariție a falsei progresii de boală, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistica, după 8 - 12 săptămâni și numai dacă există o nouă creștere obiectivă a volumul tumoral sau deteriorare simptomatică se va avea în vedere întreruperea tratamentului cu nivolumab.
- Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol - în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.

- Decizia medicului sau a pacientului

VIII. Prescriptori

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog.

2. Indicație: Cancerul bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC, non-small cell lung cancer)

I. Indicații

Nivolumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul cancerului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, local avansat sau metastazat, după tratamentul anterior cu chimioterapie, la adulți.

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 111 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

- Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
- Diagnostic de cancer bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici, local avansat/metastazat, confirmat histologic
- Progresia bolii, în timpul sau după tratament anterior cu regimurile standard de chimioterapie

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți
- Pacienta însărcinată sau care alăptează

Contraindicații relative (nivolumab poate fi utilizat, de la caz la caz, după o analiză atentă a raportului beneficii / riscuri, conform precizărilor de mai jos)*:

- *Determinări secundare cerebrale de boala nou diagnosticate, fără tratament specific anterior (radioterapie sau neurochirurgie), instabile neurologic*
- *Prezența unei afecțiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicație pentru nivolumab**
- *Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecțiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)**
- *Boala interstițială pulmonară simptomatică**
- *Insuficiența hepatică severă**
- *Hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ – determinare viremie)**

* **Nota:** pentru pacienții cu determinări secundare cerebrale nou diagnosticate, netratate sau instabile neurologic, boala inflamatorie pulmonară pre-existentă, afecțiuni autoimune pre-existente în curs de tratament imunosupresiv sistemic, tratamente imunosupresive în curs pentru alte afecțiuni, necesar de corticoterapie în doza mai mare de 10 mg de

*prednison pe zi sau echivalent, hepatita cronică cu virus B sau C tratată, controlată, cu viremie redusă semnificativ sau absentă după tratamentul specific, insuficiență hepatică severă, nu există date din trialurile clinice de înregistrare, nefiind înrolați în aceste studii clinice pivot. **La acești pacienți nivolumab poate fi utilizat cu precauție, chiar și în absența datelor, pentru aceste grupe de pacienți, după o analiză atentă a raportului risc potențial-beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz în parte.***

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică

- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiilor avansat / metastazat – este obligatorie evaluarea imagistica înainte de inițierea imunoterapiei, evaluare care trebuie să dovedească / să susțină progresia bolii în urma liniei 1 de tratament cu chimioterapie standard. **Se recomandă** ca evaluarea imagistica să fie efectuată cu *cel mult 6 săptămâni anterior* inițierii imunoterapiei. *Sunt permise excepții justificate.*
- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Evaluare biologică. Analizele minime care trebuie efectuate înaintea inițierii imunoterapiei sunt: hemoleucograma, glicemia, VSH, examen sumar de urină, creatinina, GOT, GPT, bilirubina totală, amilaza **și / sau** lipaza, funcția tiroidiană (TSH, T3, T4), fibrinogen, calcemie serică, ionograma serică (Na, K), precum și alți parametri în funcție de decizia medicului curant

Doze, mod de administrare, diluție, valabilitate

- Doza recomandată de nivolumab este de 3 mg/kg administrat intravenos pe durata a 60 de minute la fiecare 2 săptămâni.
- Tratamentul cu nivolumab trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până când nu mai este tolerat de pacient.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți - siguranța și eficacitatea nivolumab la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date astfel încât nu este recomandată utilizarea la copii.

Pacienți vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici (≥65 de ani).

Insuficiență renală - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă sunt limitate pentru a putea permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți.

Insuficiență hepatică - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienți. Nivolumab trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubină totală > 1,5 - 3 × limita superioară a valorilor normale [LSVN] și orice valoare a

transaminazelor) sau severă (bilirubină totală $> 3 \times$ LSVN și orice valoare a transaminazelor).

Modificarea dozei. Principii de tratament al efectelor secundare

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.
- În funcție de severitatea reacției adverse, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt temporar sau oprit definitiv și administrați corticosteroizi.
- Doza necesară de metilprednisolon administrat intravenos este de 0,5-4 mg/kgc, în funcție de tipul efectului secundar și de intensitatea acestuia.
- Se va adăuga terapie cu rol imunosupresor, diferită de corticoterapie, în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nicio ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.
- Rezultatele preliminare arată că utilizarea terapiei imunosupresoare sistemice, după inițierea tratamentului cu nivolumab, nu exclude răspunsul la nivolumab.
- Va fi necesara adăugarea terapiei specifice fiecărui tip de efect secundar: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta®), hidratare intravenoasă, substituție de săruri (per os sau intravenos – soluție Ringer) – pentru sindrom diareic, antibiotice – pentru pneumonita interstițială, hepato-protectoare – pentru reacția hepatică, etc

V. Monitorizarea tratamentului

- Evaluarea evoluției bolii – examenul CT trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la interval de 8-12 săptămâni. Medicul curant apreciază necesitatea efectuării și a altor investigații imagistice: scintigrafie, RMN, etc
- Pacienții trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacție adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.
- Evaluări inter-disciplinare pentru evaluarea corectă a efectelor secundare mediate imun (endocrinologie, gastro-enterologie, hepatologie, pneumologie, etc).

VI. Efecte secundare. Reacții adverse mediate imun

Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 10\%$) au fost fatigabilitatea (30%), erupția cutanată (17%), prurit (12%), diareea (12%) și greața (12%). Majoritatea reacțiilor adverse au fost de intensitate ușoară până la moderată (grad 1 sau 2).

Pneumonită mediată imun S-au observat cazuri severe de pneumonită sau afecțiune pulmonară interstițială, inclusiv decese. Se impune monitorizare pentru depistarea semnelor clinice și radiologice și a simptomelor sugestive pentru pneumonită: modificări radiologice (de exemplu, opacități focale cu aspect de sticlă de geam mat, infiltrate difuze), dispnee și hipoxie. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

Colită mediată imun Au fost observate cazuri severe de diaree sau colită. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea diareei și a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală și prezenta de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

Hepatită mediată imun Au fost observate cazuri de hepatită severă. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creșterea concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor și ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

Nefrită sau disfuncție renală mediată imun Au fost observate cazuri de nefrită severă sau de disfuncție renală severă. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru nefrită și disfuncție renală. Majoritatea pacienților se prezintă cu creșteri asimptomatice ale concentrațiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

Endocrinopatii mediate imun Au fost observate endocrinopatii severe: hipotiroidism, hipertiroidism, insuficiență suprarenaliană, hipofizită, diabet zaharat sau cetoacidoză diabetică.

Reacții adverse cutanate mediate imun Au fost observate erupții cutanate severe care pot fi mediate imun. S-au observat cazuri rare de sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (NET), unele dintre acestea cu evoluție letală. Dacă apar simptome sau semne caracteristice tratamentul cu nivolumab trebuie oprit și pacientul direcționat către o unitate specializată pentru evaluare și tratament. Dacă pacientul a dezvoltat SSJ sau NET pe parcursul utilizării nivolumab este recomandată oprirea definitivă a tratamentului

Alte reacții adverse mediate imun La mai puțin de 1% dintre pacienții tratați cu doze diferite de nivolumab în studiile clinice care au vizat tipuri tumorale diferite, au fost raportate următoarele reacții adverse: pancreatită, uveită, demielinizare, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial și abducens), sindrom Guillain-Barré sindrom miastenic și encefalită. În cazul reacțiilor adverse mediate imun suspectate, trebuie efectuată o evaluare adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze. Pe baza severității reacției adverse, trebuie întreruptă temporar administrarea nivolumab și administrată corticoterapie. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul recidivei oricărei reacții adverse mediate imun severe și al oricărei reacții adverse mediate imun care pune viața în pericol.

Reacții legate de administrarea perfuziei În studiile clinice au fost raportate reacții severe legate de administrarea perfuziei. În cazul unei reacții severe sau care pune viața în pericol legate de administrarea perfuziei, trebuie oprită perfuzia cu nivolumab și administrat tratamentul medical adecvat.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii în absența beneficiului clinic.

- Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun, cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol
- Decizia medicului sau a pacientului

VIII. Prescriptori

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog.

3. Indicație: Carcinomul renal avansat

I. Indicații

Nivolumab este indicat ca monoterapie pentru tratamentul carcinomului renal avansat după terapie anterioară, la adulți.

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 137 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

- Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
- Diagnostic de carcinom cu celule renale clare, confirmat histologic, stadiul avansat (sunt eligibile și celelalte tipuri histologice de carcinom renal, cu excepția celor uroteliale)
- Progresia bolii, în timpul sau după cel puțin un regim de tratament anterior specific pentru carcinomul renal

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți
- Pacienta însărcinată sau care alăptează

Contraindicații relative (nivolumab poate fi utilizat, de la caz la caz, după o analiză atentă a raportului beneficii / riscuri, conform precizărilor de mai jos)*:

- *Determinări secundare cerebrale de boala nou diagnosticate, fără tratament specific anterior (radioterapie sau neurochirurgie), instabile neurologice*
- *Prezența unei afecțiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicație pentru nivolumab**
- *Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecțiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)**
- *Boala interstițială pulmonară simptomatică**
- *Insuficiența hepatică severă**
- *Hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ – determinare viremie)**

*** Nota:** pentru pacienții cu determinări secundare cerebrale nou diagnosticate, netratate sau instabile neurologic, boala inflamatorie pulmonară pre-existentă, afecțiuni autoimune pre-existente în curs de tratament imunosupresiv sistemic, tratamente imunosupresive în curs pentru alte afecțiuni, necesar de corticoterapie în doză mai mare de 10 mg de prednison pe zi sau echivalent, hepatita cronică cu virus B sau C tratată, controlată, cu viremie redusă semnificativ sau absentă după tratamentul specific, insuficiență hepatică severă, nu există date din trialurile clinice de înregistrare, nefiind înrolați în aceste studii clinice pivot. **La acești pacienți nivolumab poate fi utilizat cu precauție, chiar și în absența datelor, pentru aceste grupe de pacienți, după o analiză atentă a raportului risc potențial-beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz în parte.**

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică

- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiilor avansat / metastazat – este obligatorie evaluarea imagistică înainte de inițierea imunoterapiei, evaluare care trebuie să dovedească / să susțină progresia bolii în urma liniei 1 de tratament cu chimioterapie standard. **Se recomandă** ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu *cel mult 6 săptămâni anterior* inițierii imunoterapiei. *Sunt permise excepții justificate.*
- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Evaluare biologică. Analizele minimale care trebuie efectuate înaintea inițierii imunoterapiei sunt: hemoleucograma, glicemia, VSH, examen sumar de urină, creatinina, uree, calcularea RFG, GOT, GPT, bilirubina totală, amilaza **și / sau** lipaza, funcția tiroidiană (TSH, T3,T4), fibrinogen, calcemie serică, ionograma serică (Na, K), precum și alți parametri în funcție de decizia medicului curant

Doze, mod de administrare, diluție, valabilitate

- Doza recomandată de nivolumab este de 3 mg/kg administrat intravenos pe durata a 60 de minute la fiecare 2 săptămâni.
- Tratamentul cu nivolumab trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până când nu mai este tolerat de pacient.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți - siguranța și eficacitatea nivolumab la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date astfel încât nu este recomandată utilizarea la copii.

Pacienți vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici (≥65 de ani).

Insuficiență renală - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă sunt limitate pentru a putea permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți.

Insuficiență hepatică - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Datele provenite

de la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienți. Nivolumab trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubină totală $> 1,5 - 3 \times$ limita superioară a valorilor normale [LSVN] și orice valoare a transaminazelor) sau severă (bilirubină totală $> 3 \times$ LSVN și orice valoare a transaminazelor).

Modificarea dozei. Principii de tratament al efectelor secundare

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.
- În funcție de severitatea reacției adverse, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt temporar sau oprit definitiv și administrați corticosteroizi.
- Doza necesară de metilprednisolon administrat intravenos este de 0,5-4 mg/kgc, în funcție de tipul efectului secundar și de intensitatea acestuia.
- Se va adăuga terapie cu rol imunosupresor, diferită de corticoterapie, în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nicio ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.
- Rezultatele preliminare arată că utilizarea terapiei imunosupresoare sistemice, după inițierea tratamentului cu nivolumab, nu exclude răspunsul la nivolumab.
- Va fi necesară adăugarea terapiei specifice fiecărui tip de efect secundar: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta®), hidratare intravenoasă, substituție de săruri (per os sau intravenos – soluție Ringer) – pentru sindrom diareic, antibiotice – pentru pneumonita interstițială, hepato-protectoare – pentru reacția hepatică, etc

V. Monitorizarea tratamentului

- Evaluarea evoluției bolii – examenul CT trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la interval de 8-12 săptămâni. Medicul curant apreciază necesitatea efectuării și a altor investigații imagistice: scintigrafie, RMN, etc
- Pacienții trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacție adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.
- Evaluări inter-disciplinare pentru evaluarea corectă a efectelor secundare mediate imun (endocrinologie, gastro-enterologie, hepatologie, pneumologie, etc).

VI. Efecte secundare. Reacții adverse mediate imun

Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 10\%$) au fost fatigabilitatea (30%), erupția cutanată (17%), pruritul (12%), diareea (12%) și greața (12%). Majoritatea reacțiilor adverse au fost de intensitate ușoară până la moderată (grad 1 sau 2).

Pneumonită mediată imun S-au observat cazuri severe de pneumonită sau afecțiune pulmonară interstițială, inclusiv decese. Se impune monitorizare pentru depistarea semnelor clinice și radiologice și a simptomelor sugestive pentru pneumonită: modificări radiologice (de exemplu, opacități focale cu aspect de sticlă de geam mat, infiltrate difuze), dispnee și hipoxie. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

Colită mediată imun Au fost observate cazuri severe de diaree sau colită. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea diareei și a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală și prezenta de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

Hepatită mediată imun Au fost observate cazuri de hepatită severă. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creșterea concentrațiilor plasmatiche ale transaminazelor și ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

Nefrită sau disfuncție renală mediată imun Au fost observate cazuri de nefrită severă sau de disfuncție renală severă. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru nefrită și disfuncție renală. Majoritatea pacienților se prezintă cu creșteri asimptomatice ale concentrațiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

Endocrinopatii mediate imun Au fost observate endocrinopatii severe: hipotiroidism, hipertiroidism, insuficiență suprarenaliană, hipofizită, diabet zaharat sau cetoacidoză diabetică.

Reacții adverse cutanate mediate imun Au fost observate erupții cutanate severe care pot fi mediate imun. S-au observat cazuri rare de sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (NET), unele dintre acestea cu evoluție letală. Dacă apar simptome sau semne caracteristice tratamentul cu nivolumab trebuie oprit și pacientul direcționat către o unitate specializată pentru evaluare și tratament. Dacă pacientul a dezvoltat SSJ sau NET pe parcursul utilizării nivolumab este recomandată oprirea definitivă a tratamentului

Alte reacții adverse mediate imun La mai puțin de 1% dintre pacienții tratați cu doze diferite de nivolumab în studiile clinice care au vizat tipuri tumorale diferite, au fost raportate următoarele reacții adverse: pancreatită, uveită, demielinizare, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial și abducens), sindrom Guillain-Barré sindrom miastenic și encefalită. În cazul reacțiilor adverse mediate imun suspectate, trebuie efectuată o evaluare adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze. Pe baza severității reacției adverse, trebuie întreruptă temporar administrarea nivolumab și administrată corticoterapie. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul recidivei oricărei reacții adverse mediate imun severe și al oricărei reacții adverse mediate imun care pune viața în pericol.

Reacții legate de administrarea perfuziei În studiile clinice au fost raportate reacții severe legate de administrarea perfuziei. În cazul unei reacții severe sau care pune viața

În pericol legate de administrarea perfuziei, trebuie oprită perfuzia cu nivolumab și administrat tratamentul medical adecvat.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii în absența beneficiului clinic.
- Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun, cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol
- Decizia medicului sau a pacientului

VIII. Prescriptori

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog

DCI GEFITINIBUM

A. Definiția afecțiunii - Tratamentul cancerului pulmonar non-microcelular

I. Indicații: - pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici - NSCLC (non small cell lung cancer), avansat loco-regional sau metastatic, ale căror tumori exprimă mutații ale tirozinkinazei receptorului factorului de creștere epidermal uman EGFR_TK

II. Criterii de includere:

- a) vârstă peste 18 ani;
- b) ECOG 0-2;
- c) NSCLC local avansat / metastazat (stadiul IIIB sau IV);
- d) prezența mutațiilor activatoare ale EGFR– din țesut tumoral sau din ADN tumoral circulant (proba de sânge)
- e) pacienți netratați anterior sau care au urmat chimioterapie și au fost refractari, au avut intoleranță la cea mai recentă cură sau pana la obținerea rezultatului testării EGFR

III. Criterii de excludere/întrerupere:

- a) insuficiență renală severă (clearance al creatininei ≤ 20 ml/min; nu exista date clinice privitoare la siguranța pacienților cu astfel de valori);
- b) co-morbidități importante, care în opinia medicului curant, nu permit administrarea tratamentului, datorita unui risc crescut pentru efecte secundare importante:
 - diaree severă și persistentă, greață, anorexie sau vărsături asociate cu deshidratare, cazuri care duc la deshidratare apărute în special la pacienți cu factori de risc agravanți precum simptome sau boli sau alte condiții predispozante inclusiv vârstă înaintată sau administrarea concomitentă a unor medicații;
 - perforație gastro-intestinală (prezența factorilor de risc pentru acest sindrom, inclusiv medicație concomitentă precum steroizi sau AINS, antecedente de ulcer gastro-intestinal, sindrom emetic persistent, fumatul sau prezența metastazelor intestinale)
 - manifestări cutanate exfoliative, buloase și pustuloase severe
 - keratită ulcerativă
 - afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbție la glucoză- galactoză.
 - simptome acute pulmonare noi inexplicabile și/sau progresive cum sunt dispneea, tusea și febra – suspiciunea prezentei Bolii Interstițiale Pulmonare (BIP);
 - fibroză pulmonară idiopatică identificată prin scanare CT (la latitudinea medicului curant)

- toxicitate cronică provenită dintr-o terapie antineoplazică precedentă CTCAE (Common Toxicity Criteria):
 - ✓ ANC (nr absolut de neutrofile) $< 2.0 \times 10^9 / l$ ($2,000/mm^3$), plachete $< 100 \times 10^9 / l$ ($100,000/mm^3$) sau hemoglobina $< 10 g/dl$
 - ✓ bilirubina serică $> 1.5 \times LSN$ (limita superioară a normalului), creatinina serică $> 1.5 \times LSN$ sau clearance-ul creatininei $\leq 60 ml/min$
 - ✓ ALT sau AST $> 2.5 \times LSN$ în lipsa metastazelor hepatice sau $> 5 \times LSN$ în prezența metastazelor hepatice
- c) sarcina/alăptarea;
- d) hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți;
- e) metastaze recent diagnosticate la nivelul SNC care nu au fost tratate chirurgical și/sau prin radioterapie; pacienții diagnosticați și tratați anterior pentru metastaze la nivelul SNC sau care prezintă compresie a măduvei spinării pot fi tratați cu gefitinib dacă sunt stabili clinic și au întrerupt terapia cu steroizi cu cel puțin 4 săptămâni anterior administrării primei doze sau sunt în curs de corticoterapie cu doze de întreținere
- f) tumori maligne diagnosticate anterior cu excepția cazurilor tratate curativ, fără semne de boală în prezent
- g) prezența/apariția mutației punctiforme T790M a EGFR;
- h) intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză

IV. Durata tratamentului: în lipsa altor motive pentru întreruperea definitivă a tratamentului (ex.: decizia pacientului), acesta trebuie continuat până la progresia bolii sau apariția unor toxicități inacceptabile;

V. TRATAMENT

Doze

Doza de GEFITINIB recomandată este de un comprimat de 250 mg o dată pe zi. Dacă se omite administrarea unei doze, aceasta trebuie luată imediat ce pacientul își amintește. Dacă au rămas mai puțin de 12 ore până la administrarea următoarei doze, pacientul nu trebuie să mai ia doza uitată. Nu se va administra o doză dublă (două comprimate o dată) pentru a compensa doza uitată.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea GEFITINIB la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu a fost stabilită.

Insuficiență hepatică

Pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă (scor Child-Pugh B sau C) datorată cirozei au concentrații plasmatice crescute de gefitinib. Acești pacienți trebuie monitorizați atent pentru a detecta apariția reacțiilor adverse. Concentrațiile

plasmatică de gefitinib nu au fost mai mari la pacienții cu valori crescute ale aspartat transaminazei (AST), fosfatazei alcaline și bilirubinei datorate metastazelor hepatice.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală cu un clearance al creatininei >20 ml/min. Nu sunt disponibile date cu privire la pacienții cu un clearance al creatininei ≤ 20 ml/min.

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă.

Metabolizatori lenți de CYP2D6

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu genotip cunoscut de metabolizator lent al CYP2D6, dar acești pacienți trebuie atent monitorizați pentru a detecta apariția reacțiilor adverse.

Inductori CYP3A4

Pot crește metabolizarea gefitinib și reduce concentrațiile plasmatice ale gefitinib. Din acest motiv, administrarea concomitentă de inductori ai CYP3A4 (de exemplu fenitoină, carbamazepină, rifampicină, barbiturice sau preparate pe bază de plante medicinale care conțin sunătoare) poate reduce eficacitatea medicamentului și trebuie evitată

Utilizarea de antiacide -inhibitorii de pompă de protoni și antagoniștii receptorilor H₂

Medicamentele care determină creșteri semnificativ susținute ale pH-ului gastric, cum ar fi inhibitorii de pompă de protoni și antagoniștii receptorilor H₂ pot reduce biodisponibilitatea și concentrațiile plasmatice ale gefitinib, scăzându-i astfel eficacitatea. Administrarea regulată de antiacide în preajma administrării gefitinib poate avea un efect similar

Ajustarea dozei datorată riscului de toxicitate

Situația pacienților cu diaree greu tolerată sau cu reacții adverse cutanate poate fi rezolvată printr-o întrerupere de durată scurtă a tratamentului (până la 14 zile), urmată de reluarea administrării dozei de 250 mg. În cazul pacienților care nu tolerează tratamentul după întreruperea temporară a terapiei, administrarea gefitinib trebuie întreruptă definitiv și trebuie avut în vedere un tratament alternativ.

Mod de administrare

Comprimatul poate fi administrat pe cale orală cu sau fără alimente, de preferat la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Comprimatul poate fi înghițit întreg cu o cantitate suficientă de apă sau, în cazul în care nu este posibilă administrarea comprimatelor întregi, acestea pot fi dizolvate în apă (plată). Nu se vor folosi alte tipuri de lichide. Se pune comprimatul în jumătate de pahar cu apă, fără a fi zdrobit. Se agită din când în când paharul până la dizolvarea comprimatului (ar putea dura maximum 20 de minute). Soluția obținută trebuie administrată imediat după dizolvarea completă a comprimatului (în maximum 60 de minute). Paharul trebuie clătit cu jumătate de pahar cu apă, care trebuie de asemenea administrată. Soluția poate fi administrată și printr-o sondă nazo-gastrică sau de gastrostomă.

VI. Criterii de întrerupere temporară / definitivă (la latitudinea medicului curant)

- Boala interstițială pulmonară (BIP)
- Hepato-toxicitate și insuficiență hepatică severă
- diaree, greață, vărsături sau anorexie, severe sau persistente
- stomatita moderată sau severă, persistentă
- reacțiile cutanate severe (care includ erupții cutanate, acnee, xerodermie și prurit)
- diagnostic de keratita ulcerativă sau apariția următoarelor simptome: inflamația ochilor, lăcrimare, sensibilitate la lumină, vedere încețoșată, durere oculară și/sau eritem ocular (acute sau în curs de agravare) – se recomandă consult oftalmologic de urgență
- Hemoragii, de exemplu epistaxis și / sau hematuria
- Pancreatita, perforație gastro-intestinală
- Epidermoză buloasă incluzând necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens Johnson și eritem multiform
- Alte efecte secundare posibile, pot conduce la întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului cu gefitinib
- dorința pacientului de a întrerupe tratamentul

VII. Monitorizare:

- imagistic (ex CT, +/- PET-CT);
- evaluarea mutației EGFR a țesutului tumoral să fie făcută la toți pacienții. Dacă o mostră tumorală tisulară nu este evaluabilă, atunci poate fi utilizat ADN circulant tumoral (ADNct) obținut din mostre de sânge (plasmă)
- funcția renală și electroliții plasmatici, trebuie monitorizați la pacienții cu risc de deshidratare.
- este necesară evaluarea periodică a funcției hepatice la pacienții cu boală hepatică pre-existentă sau administrare concomitentă de medicamente hepatotoxice
- este necesară monitorizarea periodică a timpului de protrombină sau ale INR-ului la pacienții tratați cu anticoagulanți de tip derivați de cumarină
- pacienții tratați concomitent cu warfarină și gefitinib trebuie frecvent monitorizați pentru detectarea variațiilor timpului de protrombină (TP) sau INR, datorită riscului pentru apariția hemoragiilor.

Prescriptori: Inițierea tratamentului se face de către medici în specialitatea oncologie medicală.

Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

DCI DASATINIBUM

I. Indicație:

1. Leucemia mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+)

II. Criterii de includere:

Dasatinibum este indicat pentru tratamentul pacienților adulți:

- cu leucemie mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+) în fază cronică, nou diagnosticati.
- cu LMC în fază cronică, accelerată sau blastică cu rezistență sau intoleranță la terapii anterioare
- cu leucemie acută limfoblastică (LAL) cu Ph+ și LMC în fază blastică limfoidă cu rezistență sau intoleranță la terapii anterioare.

III. Criterii de excludere de la tratament:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți (pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficiență de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză)

IV. Tratament:

A. Doze:

- Doza inițială recomandată pentru LMC în fază cronică este de 100 mg dasatinib o dată pe zi, administrată oral.
- Doza inițială recomandată pentru LMC în fază accelerată, blastică de tip mieloid sau limfoid (fază avansată) sau LAL Ph+ este de 140 mg o dată pe zi, administrată oral
- La pacienții adulți cu LMC și LAL Ph+ care nu au obținut un răspuns hematologic sau citogenetic la doza inițială recomandată, este permisă creșterea dozei la 140 mg o dată pe zi (LMC în fază cronică) sau 180 mg o dată pe zi (LMC în fază avansată sau LAL Ph+)
- Creșterea sau scăderea dozei este recomandată pe baza răspunsului pacientului la tratament și a tolerabilității

B. Durata tratamentului: până la progresia bolii sau până când pacientul nu îl mai tolerează

C. Ajustări sau modificări ale dozei:

- **Toxicitate hematologica** (mielosupresie):
 - o **LMC în fază cronică** (doză inițială 100 mg o dată pe zi) :
 - dacă numărul absolut al neutrofilelor este $< 500/\text{mmc}$ și/sau trombocitele $< 50\,000/\text{mmc}$ se oprește tratamentul ; când neutrofilele cresc $\geq 1000/\text{mmc}$ și trombocitele $\geq 50\,000/\text{mmc}$ se reia tratamentul la doza inițială.
 - În caz de recurență, pentru al 2-lea episod se repetă pasul 1 și se reia tratamentul la o doză redusă de 80 mg o dată pe zi; pentru al treilea episod, se reduce și mai mult doza, la 50 mg o

dată pe zi (la pacienții nou diagnosticați) sau se oprește tratamentul (la pacienții cu rezistență sau intoleranță la terapia anterioară, inclusiv imatinib).

○ LMC în fază accelerată sau blastică și LAL Ph+ (doză inițială 140 mg o dată pe zi):

- dacă numărul absolut al neutrofilelor este $< 500/\text{mmc}$ și/sau trombocitele $< 10\,000/\text{mmc}$ se verifică dacă citopenia e legată de leucemie (aspirat de măduvă sau biopsie);
- dacă citopenia nu este legată de leucemie, se oprește tratamentul; când neutrofilele $\geq 1000/\text{mmc}$ și trombocitele $\geq 20\,000/\text{mmc}$ se reia tratamentul la doza de start inițială.
- dacă citopenia revine, se repetă pasul 1 și se reia tratamentul la doză redusă de 100 mg o dată pe zi (al doilea episod) sau 80 mg o dată pe zi (al treilea episod).
- dacă citopenia este legată de leucemie, se ia în calcul creșterea dozei la 180 mg o dată pe zi.

- **Toxicitate nehematologica:**

- reacție adversă non-hematologică moderată, de grad 2:
 - tratamentul se intrerupe pana la rezolvarea reacției adverse; tratamentul se reia cu aceeași doză în cazul în care este prima apariție a reacției adverse și în doza redusă în cazul unei recurente.
- reacții adverse non-hematologice severe, de grad 3 sau 4:
 - tratamentul se intrerupe pana la rezolvarea reacției adverse și poate fi reluat conform necesităților la o doză redusă în funcție de severitatea inițială a reacției adverse

Monitorizarea tratamentului :

- definirea răspunsului la tratament și monitorizarea se face conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente (www.leukemia-net.org).
- dasatinib este asociat cu retenția de fluide; monitorizare atentă a pacienților, în special a celor >65 ani (au o probabilitate mai mare de dezvoltare a acestei reacții adverse) și gestionarea promptă a manifestărilor aparute
- precauție la pacienții cu tulburări cardiace relevante; monitorizare atentă pentru evidențierea unui efect asupra intervalului QTc; efectuarea unei ECG inițiale înainte de începerea tratamentului cu dasatinib precum și ulterior, periodic, pe parcursul terapiei.
- Hipokaliemia și hipomagneziemia trebuie corectate înainte de administrarea dasatinib și trebuie monitorizate periodic pe parcursul terapiei.
- Monitorizarea pentru depistarea precoce a instalării hipertensiunii arteriale pulmonare.
- risc de reactivare a hepatitei VHB+; testare pentru infecție VHB înaintea începerii tratamentului; monitorizare atentă a purtătorilor de VHB pentru depistarea de semne și simptome ale infecției active cu VHB, pe toată durata tratamentului și apoi timp de mai multe luni după încheierea acestuia

Criterii de intrerupere a tratamentului:

1. Intoleranta la tratament

2. Esec terapeutic definit conform recomandarilor ELN (European Leukemia Net) curente (www.leukemia-net.org)..

V.Prescriptori:

- inițierea se face de către medicii din specialitățile hematologie sau oncologie medicală, după caz
- continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

DCI: LAPATINIBUM

I. Definiția afecțiunii – Neoplasm mamar

II. Stadializarea Neoplasmului mamar – stadiul IV (metastatic) conform clasificării TNM

III. Tratamentul cu lapatinib este indicat în Neoplasmul mamar: pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm mamar, ale căror tumori exprimă HER2 (ErbB2) în exces asociat cu un inhibitor de aromatază pentru femeile cu boală metastatică și receptori hormonalți prezenți (receptori de estrogen [ER] și/sau de progesteron [PgR]), aflate în postmenopauză, pentru care chimioterapia nu este indicată în prezent. Tumorile care exprimă HER2 (ErbB2) în exces sunt definite de IHC3+ sau IHC2+ împreună cu amplificarea genică, sau doar de amplificarea genică. Statusul HER2 ar trebui determinat metode precise și validate.

IV. Criterii de includere:

- pacienți care nu au primit tratament anterior pentru boala metastatică,
- femei în post-menopauză,
- neoplasm de sân invaziv stadiul IV,
- leziune măsurabilă sau nu conform RECIST,
- tumori pozitive ER și/sau PgR (indiferent de test; tumori primare sau secundare),
- instituirea tratamentului cu lapatinib este permisă numai dacă terapia adjuvantă cu inhibitori de aromataza a încetat cu cel puțin 1 an înainte
- instituirea tratamentului cu lapatinib este permisă numai dacă terapia adjuvantă cu trastuzumab a încetat cu cel puțin 1 an înainte
- fracția de ejeție cardiacă în intervalul valorilor normale, măsurată prin ecocardiografie (ECHO sau MUGA),
- scor ECOG 0-1.

V. Criterii de excludere:

- extinderea afectării viscerale simptomatice care include afectarea hepatică sau extinderea limfatică pulmonară,
- insuficiență cardiacă- simptomatică,
- tratament anterior: chimioterapie, pentru disfuncții endocrine, imunoterapie, terapie biologică sau anti-EGFR/HER2 pentru boala avansată sau metastatică,
- terapia cu bifosfonați pentru metastazele osoase este permisă
- reacții adverse inacceptabile și necontrolabile chiar și după reducerea dozelor sau după terapia simptomatică specifică a reacțiilor adverse apărute în timpul tratamentului.

Atenționări:

Au fost raportate:

- scăderea FEVS care semnifica toxicitate cardiacă; nu s-au efectuat studii specifice pentru evaluarea potențialului lapatinibului de a prelungi intervalul QT; se recomandă precauție la administrarea lapatinib în afecțiuni care pot prelungi intervalul QTc (hipokaliemie, hipomagnezie, interval QT prelungit congenital, sau administrarea concomitentă cu medicamente cunoscute a prelungi intervalul QT);
- boală pulmonară interstițială și pneumonie; toxicitatea pulmonară poate fi severă și poate determina insuficiență respiratorie; au fost raportate cazuri letale, cauzalitatea morții fiind incertă,
- hepatotoxicitate, care în cazuri rare poate fi letală (purătorii alelelor HLA DQA1*02:01 și DRB1*07:01 prezintă risc crescut de hepatotoxicitate asociată cu administrarea de lapatinib); se recomandă prescrierea cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă;
- se recomandă administrarea cu prudență la pacienții cu insuficiență renală severă;
- diaree inclusiv forma severă – tratamentul preventiv al diareei cu medicamente antidiareice;
- reacții cutanate grave;
- se recomandă evitarea tratamentului concomitent cu inhibitori (inclusiv suc de grapefruit) sau inductori ai CYP3A4, lapatinib fiind metabolizat predominant de CYP3A;
- se va evita administrarea concomitentă a medicamentelor cu indice terapeutic îngust, care sunt substraturi ale CYP3A4 și/sau CYP2C8 și a celor care cresc pH-ul gastric deoarece scad solubilitatea și absorbția lapatinibului.

Contraindicații:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți

VI. Tratament

Doza recomandată și mod de administrare în asocierea Lapatinibum + inhibitor de aromatază:

Doza recomandată de Lapatinib este 1500 mg (de exemplu șase comprimate) o dată pe zi, continuu.

Doza zilnică nu trebuie divizată în mai multe prize iar administrarea se face cu cel puțin o oră înainte sau cu cel puțin o oră după ingestia de alimente

Pacienții vârstnici: Datele obținute dintr-un studiu clinic de fază III nu au demonstrat diferențe în eficacitatea și siguranța asocierii lapatinib + letrozol între pacienții cu vârstă ≥ 65 ani și < 65 ani.

Copii și adolescenți: Siguranța și eficacitatea utilizării lapatinib la pacienți cu vârstă < 18 ani nu a fost stabilită. Nu există date disponibile.

Insuficiență renală: La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată nu este necesară ajustarea dozei. La pacienții cu insuficiență renală severă se recomandă prudență, întrucât nu există date disponibile.

Insuficiență hepatică: Administrarea la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până

la severă trebuie efectuată cu prudență. Nu sunt suficiente date pentru a furniza o recomandare de ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.

Ajustări ale dozei:

Tratamentul va fi întrerupt în următoarele situații (la latitudinea medicului curant):

- simptome asociate unei scăderi a FEVS, de gradul 3 NCI CTCAE sau mai mare, sau dacă FEVS scade sub limita inferioară a normalului; după cel puțin 2 săptămâni, dacă FEVS revine la normal iar pacientul este asimptomatic, se poate relua administrarea lapatinib + inhibitor de aromatază, în doză mai mică (1250 mg/zi);
- simptome pulmonare de gradul 3 NCI CTCAE sau mai mare;
- diaree de gradul 4 NCI CTCAE;
- diaree de gradul 3 NCI CTCAE sau de gradul 1 sau 2 cu complicații (crampe abdominale moderate spre severe, greață sau vărsături mai mari sau egale cu gradul 2 NCI CTCAE, status de performanță scăzut, febră, sepsis, neutropenie, hemoragii severe sau deshidratare); administrarea poate fi reluată într-o doză mai mică când diareea a scăzut în intensitate la gradul 1 sau mai puțin;
- toxicitate de grad mai mare sau egal cu 2 NCI CTCAE; reinițierea tratamentului (1500 mg/zi lapatinib + inhibitor de aromatază) se face când toxicitatea se ameliorează până la grad 1 sau mai mic; dacă toxicitatea reapare, se reduce doza (1250mg/zi);
- modificările funcției hepatice sunt severe; nu se recomandă reluarea tratamentului;
- eritem multiform sau reacții care pun viața în pericol: sindromul Stevens-Johnson sau necroliză toxică epidermică.

Perioada de tratament: Tratamentul va continua atâta timp cât se observă un beneficiu clinic sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

VII. Monitorizarea tratamentului

- imagistic - evaluarea prin examen CT / RMN;
- înainte de începerea tratamentului și apoi lunar – determinarea toxicității hepatice (transaminaze, bilirubină, fosfatază alcalină);
- periodic - evaluarea electrocardiografică (interval QTc);
- depistarea simptomelor pulmonare care indică boală pulmonară interstițială sau pneumonită;
- identificarea semnelor clinice sau simptomelor de insuficiență cardiacă congestivă;
- depistarea modificărilor FEVs;
- identificarea modificărilor concentrațiilor plasmatice ale electroliților (de exemplu calciu, magneziu).

VIII. Prescriptori

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați

DCI: NILOTINIBUM

I.Indicatie:

1. Leucemie granulocitară cronică (LGC) cu cromozom Philadelphia (Bcr-Abl) pozitiv (**Ph+**)

II. Criterii de includere:

Nilotinib este indicat pentru tratamentul pacienților **adulți** cu:

- leucemie granulocitară cronică (LGC) cu cromozom Philadelphia, în **fază cronică, recent diagnosticată**,
- leucemie granulocitară cronică (LGC) cu cromozom Philadelphia, în fază **cronică sau accelerată**, care prezintă **rezistență sau intoleranță** la terapie anterioară.

III.Criterii de excludere de la tratament:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

IV.Tratament:

A. Doze:

- Doza recomandată de Nilotinib este:
 - o **300 mg de două ori pe zi** la pacienții recent diagnosticați cu LGC în fază cronică (tratament de **primă linie**),
 - o **400 mg de două ori pe zi** la pacienții cu LGC în fază cronică sau accelerată, care prezintă rezistență sau intoleranță la terapie anterioară (tratament de **linia a doua**).
- Tratamentul trebuie continuat atâta timp cât există beneficiu terapeutic pentru pacient.
- Dacă se omite o doză, pacientul nu trebuie să ia o doză suplimentară, ci trebuie să ia doza uzuală următoare prescrisă.

B. Ajustări sau modificări ale dozei:

- În cazul apariției **manifestărilor toxice hematologice** (neutropenie, trombocitopenie) care nu sunt determinate de boala poate fi necesară întreruperea temporară a tratamentului cu Nilotinib și/sau reducerea dozei (vezi tabel 1):

Tabelul

Ajustări ale dozei în caz de neutropenie și trombocitopenie

LGC în fază cronică, recent diagnosticată, în cazul administrării dozei de 300 mg de două ori pe zi și LGC care prezintă rezistență sau intoleranță la imatinib, în fază cronică în cazul administrării dozei de 400 mg de două ori pe zi	NAN* < 1,0 x 10 ⁹ /l și/sau numărul de trombocite < 50 x 10 ⁹ /l	<p>1. Tratamentul cu Nilotinib trebuie întrerupt și hemoleucograma trebuie monitorizată.</p> <p>2. Tratamentul trebuie reluat în decurs de 2 săptămâni după ce NAN > 1,0 x 10⁹/l și /sau numărul de trombocite > 50 x 10⁹/l.</p> <p>3. Dacă valorile hemoleucogramei rămân scăzute, poate fi necesară reducerea dozei la 400 mg o dată pe zi.</p>
CML care prezintă rezistență sau intoleranță la imatinib în cazul administrării dozei de 400 mg de două ori pe zi	NAN* < 0,5 x 10 ⁹ /l și/sau numărul de trombocite < 10 x 10 ⁹ /l	<p>1. Tratamentul cu Nilotinib trebuie întrerupt și hemoleucograma trebuie monitorizată.</p> <p>2. Tratamentul trebuie reluat în decurs de 2 săptămâni după ce NAN > 1,0 x 10⁹/l și /sau numărul de trombocite > 20 x 10⁹/l.</p> <p>3. Dacă valorile hemoleucogramei rămân scăzute, poate fi necesară reducerea dozei la 400 mg o dată pe zi.</p>

* NAN = numărul absolut de neutrofile

- Dacă apar manifestări de **toxicitate non-hematologică**, moderate sau severe, semnificative clinic:

- trebuie întreruptă administrarea, aceasta putând fi reluată ulterior prin administrarea dozei de 400 mg o dată pe zi, după remisiunea manifestărilor toxice.
- dacă este adecvat din punct de vedere clinic, trebuie avută în vedere creșterea din nou a dozei la doza inițială de 300 mg de două ori pe zi la pacienții cu diagnostic recent de LGC, în fază cronică, sau la 400 mg de două ori pe zi la pacienți cu LGC care prezintă rezistență sau intoleranță la imatinib, în fază cronică și accelerată.
- **Creșteri ale valorilor lipazemiei:**
 - în cazul creșterilor de Gradul 3-4 ale valorilor lipazemiei, trebuie reduse dozele la 400 mg o dată pe zi sau trebuie întreruptă administrarea medicamentului.
 - valorile lipazemiei trebuie **testate lunar** sau după cum este **indicat clinic**.
- **Creșteri ale valorilor bilirubinemiei și ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor hepatice:**
 - în cazul creșterilor de Gradul 3-4 ale bilirubinemiei și transaminazelor hepatice, trebuie reduse dozele la 400 mg o dată pe zi sau trebuie întreruptă administrarea medicamentului.
 - valorile bilirubinemiei și ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor hepatice trebuie **testate lunar** sau după cum este **indicat clinic**.

V.Monitorizarea tratamentului :

- definirea răspunsului la tratament și monitorizarea se face conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net)
- precauție la pacienții cu tulburări cardiace relevante; monitorizare atentă pentru evidențierea unui efect asupra intervalului QTc; efectuarea unei ECG inițiale înainte de începerea tratamentului cu nilotinib precum și ulterior, periodic, pe parcursul terapiei.
- Hipokaliemia și hipomagneziemia trebuie corectate înainte de administrarea nilotinib și trebuie monitorizate periodic pe parcursul terapiei.

VI.Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Intoleranță la tratament
- Esec terapeutic definit conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente.

VII.Prescriptori:

- inițierea se face de către medicii din specialitățile hematologie sau oncologie medicală, după caz
- continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii desemnați

DCI: EVEROLIMUS (VOTUBIA)

INDICAȚII:

I. Astrocitom subependimal cu celule gigante (ASCG) asociat complexului sclerozei tuberoase (TSC)

1. Metodologia de includere în tratament cu Everolimus:

- Pacienți cu astrocitom subependimal cu celule gigant (ASCG) asociat complexului sclerozei tuberoase (CST), care necesită intervenție terapeutică, dar care nu pot fi supuși intervenției
- Prezența a cel puțin o leziune de tip astrocitom subependimal cu celule gigant (ASCG) cu diametrul maxim mai mare de 0.5 cm documentată prin examen imagistic (IRM sau CT)
- Creșterea ASCG argumentată prin imagini radiologice seriale
- Vârsta \geq 1 an

2. Metodologia de excludere din tratamentul cu Everolimus:

- Pacienții cu simptomatologie acută datorată ASCG unde intervenția chirurgicală este indicată.
- Hipersensibilitate cunoscută la Everolimus sau la alți derivați de rapamicină (sirolimus) sau la oricare dintre excipienți.

3. Doze și mod de administrare:

- Doza inițială recomandată de Everolimus pentru tratarea pacienților cu ASCG este $4,5 \text{ mg/m}^2$, concentrațiile minime de everolimus în sângele integral trebuie evaluate la aproximativ 2 săptămâni de la începerea tratamentului;
- Dozarea se va face individualizat în funcție de suprafața corporală (SC), folosind formula Dubois, unde masa (m) este exprimată în kilograme, iar înălțimea (h) în centimetri: $SC = (W^{0,425} \times H^{0,725}) \times 0,007184$
- Doza trebuie crescută treptat pentru a atinge concentrațiile de 5 până la 15 ng/ml;
- Doza poate fi crescută pentru a obține o concentrație plasmatică mai mare în limita intervalului-țintă, pentru a se obține eficacitatea optimă, în funcție de tolerabilitate;
- Odată ce s-a obținut o doză stabilă, trebuie să se monitorizeze concentrațiile plasmatice la intervale de 3 până la 6 luni la pacienții cu suprafață corporală în schimbare sau la intervale de 6 până la 12 luni la pacienți cu suprafață corporală stabilă.

- Trecerea de la o formă farmaceutică la alta: doza trebuie ajustată pentru a se obține concentrația cea mai apropiată la miligram a noii forme farmaceutice, iar concentrația sanguină a Everolimus trebuie evaluată la aproximativ 2 săptămâni.

- Recomandările privind dozele la pacienții copii și adolescenți cu ASCG sunt conforme cu cele la pacienții adulți cu ASCG.

4. Modificările dozei cauzate de reacțiile adverse

- Pentru reacții adverse de gradul 1, nu sunt necesare, de regulă, modificări ale dozei. Dacă este necesară reducerea dozei, doza recomandată este cu aproximativ 50% mai mică decât doza zilnică administrată anterior.

- Pentru reducerea dozei sub cea mai mică concentrație disponibilă, trebuie avută în vedere administrarea la intervale de două zile.

5. Monitorizarea terapeutică a medicamentului

- Monitorizarea terapeutică a concentrațiilor de everolimus din sânge, folosindu-se un test validat, este necesară la pacienții tratați pentru ASCG.

- Concentrațiile trebuie evaluate la aproximativ 2 săptămâni de la doza inițială, după orice modificare a dozei sau a formei farmaceutice, după inițierea sau modificarea administrării concomitente de inductori sau inhibitori CYP3A4 sau după orice modificare a status-ului hepatic (Child-Pugh).

6. Monitorizarea răspunsului la tratament:

- Volumul ASCG trebuie evaluat la aproximativ 3 luni de la inițierea tratamentului cu Everolimus

- Investigații imagistice (IRM):

- La fiecare 3 luni în primul an de tratament;

- La 6 luni în cazul ASCG cu diametrul maxim mai mare de 1 cm;

- La 12 luni, începând cu al doilea an de tratament;

7. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Lipsa eficacității clinice (evidențiată prin examene imagistice IRM)

- Reacții adverse severe sau contraindicații

- Lipsa de complianță a pacientului la terapie/monitorizare

8. Reluare tratament (condiții): Urmând criteriile prezentului protocol

9. Prescriptori:

Medici din specialitatea neurologie pediatrică, neurologie medicală, nefrologie, urologie.

II. INDICAȚII: Angiomiolipom renal asociat cu complexul sclerozei tuberoase (TSC)

1. Metodologia de includere în tratamentul cu Everolimus:

- Pacienți adulți cu angiomiolipom renal asociat cu complexul sclerozei tuberoase (CST) care prezintă riscul apariției de complicații (pe baza unor factori cum sunt dimensiunea tumorii, prezența anevrismului sau prezența tumorilor multiple sau bilaterale) dar care nu necesită intervenție chirurgicală imediată.
- Leziunile AML cu diametrul maxim egal sau mai mare de 3 cm documentat prin examen imagistic (RMN sau CT); tratamentul cu un inhibitor de mTOR este recomandat ca fiind cel mai eficient tratament de prima linie. (Evidență de Categorie 1);
- Creșterea în dimensiuni a angioliipomului argumentată prin imagini radiologice seriale;
- Evaluarea funcției renale (teste serice pentru determinarea ratei de filtrare glomerulară) și a tensiunii arteriale;

2. Metodologia de excludere din tratamentul cu Everolimus:

- Pacienții cu simptomatologie acută datorată angiomiolipomului unde intervenția chirurgicală este indicată (inclusiv hemoragie determinată de AML);
- Hipersensibilitate cunoscută la Everolimus sau la alți derivați de rapamicină (sirolimus) sau la oricare dintre excipienți.

3. Doze și mod de administrare:

- Doza recomandată este de 10 mg de everolimus o dată pe zi.
- Hipertensiunea la pacienții cu AML trebuie tratată de primă intenție cu un inhibitor al sistemului Renină-Angiotensină-Aldosteron, însă trebuie evitată asocierea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei la pacienții tratați cu un inhibitor de mTOR. (Evidență de Categorie 1)

4. Modificările dozei cauzate de reacțiile adverse

- Pentru reacții adverse de gradul 1, nu sunt necesare, de regulă, modificări ale dozei. Dacă este necesară reducerea dozei, doza recomandată este cu aproximativ 50% mai mică decât doza zilnică administrată anterior.
- Pentru reducerea dozei sub cea mai mică concentrație disponibilă, trebuie avută în vedere administrarea la intervale de două zile.

5. Monitorizarea terapeutică a medicamentului

- Monitorizarea terapeutică a concentrațiilor de everolimus din sânge, folosindu-se un test validat, este o opțiune ce va fi luată în considerare pentru pacienții tratați pentru angiomiolipom renal asociat cu CST după inițierea sau modificarea administrării concomitente cu inductori sau inhibitori ai CYP3A4, după orice modificare a status-ului hepatic (Child-Pugh).

6. Monitorizarea răspunsului la tratament:

- Volumul Angiomiolipomului trebuie evaluat la 6 luni de la inițierea tratamentului cu Everolimus;
- Investigații imagistice (CT sau RMN):
 - La fiecare 6 luni de la inițierea tratamentului cu Everolimus;
 - RMN este recomandat la 1 - 3 ani de la diagnosticul inițial;
- Evaluarea cel puțin anuală a funcției renale (incluzând rata de filtrare glomerulară) și a tensiunii arteriale;

7. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Lipsa eficacității clinice (evidențiată prin examene imagistice RMN)
- Reacții adverse severe sau contraindicații
- Lipsa de complianță a pacientului la terapie/monitorizare

8. Reluare tratament (condiții): Urmând criteriile prezentului protocol

9. **Prescriptori:** Medici din specialitatea neurologie pediatrică, neurologie medicală, nefrologie, urologie.

Oprirea tratamentului trebuie raportată la CNAS în termen de maximum 10 zile de către medicul prescriptor.

DCI: EVEROLIMUS

DCI: EVEROLIMUS (AFINITOR)

- I. **Definiția afecțiunii – Carcinom celular renal**
- II. **Stadializare: Carcinom celular renal** – stadiul IV (avansat/ metastatic) conform clasificării TNM
- III. **Tratamentul cu everolimus (afinitor) este indicat la pacienții cu carcinom celular renal avansat care au** înregistrat progresie a bolii la sau în urma tratamentului cu terapie țintită asupra FCEV (factor de creștere al endoteliilor vasculare)
- IV. **Criterii de includere:**
 1. diagnostic de carcinom cu celule renale clare (confirmat histologic și citologic),
 2. progresia bolii în timpul tratamentului sau după administrarea tratamentului cu inhibitori ai receptorilor FCEV,
 3. tratamentul anterior cu citokine și/sau inhibitori FCEV,
- V. **Criterii de excludere:**
 1. pacienți aflați sub tratament cronic cu corticosteroizi sau alți agenți imunosupresivi,
 2. pacienți care prezintă o hipersensibilitate la everolimus sau alte rapamicine (sirolimus, temsirolimus),
 3. pacienți cu metastaze la nivelul SNC care nu sunt controlate neurologic,
 4. reacții adverse inacceptabile și necontrolabile chiar și după reducerea dozelor sau după terapia simptomatică specifică a reacțiilor adverse apărute în timpul tratamentului.

Atenționări: Au fost raportate:

- pneumonita neinfecțioasă (inclusiv boala pulmonară interstițială) este un efect de clasă al derivaților rapamicinei, inclusiv everolimus; unele cazuri au fost severe și în câteva ocazii, rezultatul letal,
- infecții bacteriene, micotice, virale sau cu protozoare, inclusiv infecții cu patogeni oportuniști; unele au fost severe (au produs sepsis, insuficiență respiratorie sau hepatică) și ocazional, letale,
- reacții de hipersensibilitate care includ dar nu se limitează la: anafilaxie, dispnee, eritem facial, durere toracică sau angioedem,
- ulceratii ale mucoasei bucale, stomatită și mucozită bucală,
- cazuri de insuficiență renală (inclusiv insuficiență renală acută), unele cu rezultat letal.

VI. Tratament

Doza recomandată și mod de administrare:

Doza recomandată este de 10 mg everolimus o dată pe zi, la aceeași oră. Comprimatele nu trebuie mestecate sau sfărâmate.

Contraindicații: Hipersensibilitate la substanța activă, la alți derivați ai rapamicinei sau la oricare dintre excipienții.

Ajustări ale dozei:

Dacă este necesară reducerea dozei se recomandă administrare a 5 mg zilnic.

Pacienții vârstnici (≥ 65 ani): Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență renală: Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență hepatică:

- ușoară (Child-Pugh A) – doza recomandată este de 7,5 mg zilnic;
- moderată (Child-Pugh B) – doza recomandată este de 5 mg zilnic;
- severă (Child-Pugh C) – everolimus este recomandat numai dacă beneficiul dorit depășește riscul. În acest caz, doza de 2,5 mg zilnic nu trebuie depășită.

Ajustările dozei trebuie efectuate dacă statusul hepatic al pacientului (Child-Pugh) se schimbă în timpul tratamentului.

Întreruperea temporară a tratamentului până la ameliorarea simptomelor (grad ≤ 1) și reinițierea cu doza redusă se recomandă în următoarele situații (la latitudinea medicului curant):

- pneumonită neinfecțioasă grad 2,3;
- stomatită grad 2,3;
- alte toxicități non-hematologice (exclusiv evenimente metabolice) – grad 2 dacă toxicitatea devine intolerabilă, și grad 3,
- evenimente metabolice (de exemplu hiperglicemie, dislipidemie) – grad 3,
- trombocitopenie – grad 2 (<75 , $\geq 50 \times 10^9/l$), până la revenirea la grad ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$), grad 3 și 4 ($<50 \times 10^9/l$), până la revenirea la grad ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$),
- neutropenie – grad 3 (>1 , $\geq 0,5 \times 10^9/l$), până la revenirea la grad ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$), grad 4 ($<0,5 \times 10^9/l$), până la revenirea la grad ≤ 2 ,
- neutropenie febrilă – grad 3, până la revenirea la grad ≤ 2 ($\geq 1,25 \times 10^9/l$) și dispariția febrei.

Întreruperea definitivă a tratamentului se recomandă în:

- pneumonită neinfecțioasă - grad 2, dacă recuperarea nu are loc în maximum 4 săptămâni; grad 3, dacă reapare toxicitatea; grad 4,
- stomatită – grad 4,
- alte toxicități non-hematologice (exclusiv evenimente metabolice) grad 3, la reinițierea tratamentului; grad 4,
- evenimente metabolice (de exemplu hiperglicemie, dislipidemie) – grad 4,
- neutropenie febrilă – grad 4.

Perioada de tratament: Tratamentul trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

Monitorizarea tratamentului

- imagistic - evaluarea prin ex CT / RMN;
- înainte de inițierea tratamentului și periodic – funcția renală, inclusiv concentrația de azot ureic sanguin (AUS), proteinuria și creatinina serică; colesterol, trigliceride, hemograma completă
- frecvent – control glicemic la administrarea medicamentelor care pot induce hiperglicemie,
- periodic - depistarea simptomelor pulmonare care indică boală pulmonară interstițială sau pneumonită; apariției ulcerărilor bucale; apariției reacțiilor de hipersensibilitate.

VII. Prescriptori

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

DCI: PAZOPANIBUM

A. Indicația - Sarcoame de părți moi

I. Criterii de inițiere a tratamentului:

Tratamentul pacienților adulți cu subtipuri selectate de sarcom de țesuturi moi, aflat în stadiu avansat cărora li s-a administrat anterior chimioterapie pentru boala metastatică sau la care boala a progresat în decurs de 12 luni după terapia (neo) adjuvantă.

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 123 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.

II. Criterii de includere:

- a) Vârstă > 18 ani
- b) ECOG 0-1
- c) Absența metastazelor cerebrale
- d) Hemoglobină ≥ 9 g/dl
- e) Număr absolut neutrofile $\geq 1.500/\text{mm}^3$
- f) Număr de trombocite $\geq 100.000/\text{mm}^3$
- g) Bilirubina $\leq 1,5$ x limita superioară a valorilor normale (LSVN)
- h) AST și ALT $\leq 2,5$ x LSVN
- i) Clearance creatinină ≥ 30 ml/min sau concentrația plasmatică a creatininei $\leq 1,5$ mg/dl
- j) Valori normale ale TA (<150/90 mmHg)
- k) Interval QTc normal (< 480 ms)
- l) FE_{vs} normală.

III. Criterii de excludere:

- a) Liposarcom (toate subtipurile), toate rabdomiosarcoamele care nu au fost alveolare sau pleomorfe, condrosarcom, osteosarcom, tumori Ewing/tumori periferice neuroectodermale primitive (PNET), tumoră stromală gastro-intestinală

- (GIST), protuberanțe dermatofibrosarcomatoase (*dermatofibrosarcoma protuberans*), sarcom miofibrobastic inflamator, mezoteliom malign și tumori mixte mezodermale ale uterului
- b) Infarct miocardic acut, AVC, TEP, TVP, by-pass coronarian, montare stent coronarian în ultimele 6 luni
 - c) ICC clasa III-IV NYHA
 - d) Tulburări gastrointestinale severe
 - e) Tratamente anterioare cu inhibitori angiogenici, sau agenți anti-VEGF
 - f) Sarcină

IV. Criterii de reducere a dozei:

- a) TA crescută (întrerupere și reluare tratament cu o doză scăzută de pazopanib)
- b) Criză hipertensivă sau persistența HTA în pofida tratamentului antihipertensiv și scăderii dozei de pazopanib, impune întreruperea definitivă a tratamentului
- c) Apariția sindromului encefalopatiei posterioare reversibile/ sindromul leucoencefalopatiei posterioare reversibile
- d) Apariția pneumonitei interstițiale
- e) Apariția ICC
- f) Apariția QTc prelungit
- g) Creșterea bilirubinei peste LSVN și/sau FAL peste 2,5 x LSVN

Reducerea dozei se va face conform schemei de mai jos:

Valori ale testelor hepatice	Modificarea dozei
Creșterea valorilor serice ale transaminazelor între 3 și 8 x LSN	Se continuă tratamentul cu pazopanib cu condiția monitorizării săptămânale a funcției hepatice, până când transaminazele revin la valori de gradul I sau la valorile inițiale.
Creșterea valorilor serice ale transaminazelor > 8 x LSN	Se întrerupe tratamentul cu pazopanib până când transaminazele revin la valori de gradul I sau la valorile inițiale. Dacă se consideră că

	beneficiul potențial al reinițierii tratamentului cu pazopanib depășește riscul de hepatotoxicitate, atunci se va relua administrarea pazopanib în doză mai mică (400 mg zilnic) cu evaluarea săptămânală a testelor hepatice plasmatiche, timp de 8 săptămâni. După reluarea administrării pazopanib, dacă reapar creșteri ale valorilor plasmatiche ale transaminazelor $> 3 \times \text{LSN}$, tratamentul cu pazopanib trebuie întrerupt definitiv.
Creșterea valorilor serice ale transaminazelor $> 3 \times \text{LSN}$ concomitent cu creșterea bilirubinemiei $> 2 \times \text{LSN}$	Se întrerupe definitiv tratamentul cu pazopanib. Pacienții trebuie monitorizați până când revin la valori de gradul I sau la valorile inițiale. Pazopanib este un inhibitor al UGT1A1. La pacienți cu sindrom Gilbert poate să apară hiperbilirubinemie indirectă (neconjugată) ușoară. În cazul pacienților care prezintă doar o hiperbilirubinemie indirectă ușoară, sindrom Gilbert diagnosticat sau suspectat, și creștere a ALT $> 3 \times \text{LSN}$, trebuie urmate recomandările prezentate în cazul creșterilor izolate ale ALT.

V. Durata tratamentului: Tratamentul continuă până la progresia bolii, toxicitate semnificativă, retragerea consimțământului sau medicul decide că nu mai există beneficiu clinic;

VI. Forma de administrare:

Doza: 800 mg /zi p.o.

Pazopanib trebuie administrat fără alimente, cu cel puțin o oră înainte de masă sau la cel puțin două ore după masă. Comprimatele filmate de pazopanib trebuie înghițite întregi, cu apă, și nu trebuie sfărâmate sau mestecate.

VII. Monitorizare: se va monitoriza imagistic, precum și toxicitatea hepatică (AST, ALT, bilirubină), TA și EKG (interval QTc)

VIII. Prescriptori: Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

B. Indicația - Carcinomul renal

1. Criterii de inițiere a tratamentului - Pazopanib este indicat la adulți ca primă linie de tratament în carcinomul renal în stadiu avansat și la pacienții la care s-a administrat anterior terapie cu citokine pentru boala în stadiu avansat.

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 137 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

2. Stadializarea Carcinomului cu celule renale - stadiul IV (avansat/ metastatic) conform clasificării TNM

3. Criterii de includere:

- a. diagnostic de carcinom cu celule renale clare
- b. pacienți care nu au primit tratament sistemic anterior pentru stadiul avansat
- c. vârstă > 18 ani
- d. probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță:
 - i. probe hepatice: bilirubina totală $\leq 1,5 \times \text{LSN}$, AST sau ALT $\leq 2 \times \text{LSN}$;
 - ii. probe renale: ClCr $\geq 30 \text{ mL/min}$, proteine urinare=0, urme, sau +1 la analiza urinară efectuată pe dipstick, sau <1,0 g la analiza proteinuriei pe 24h;
 - iii. probe hematologice: număr absolut neutrofile $\geq 1 \times 10^9/\text{L}$, hemoglobina $\geq 9 \text{ g/dL}$ (5,6 mmol/L), număr de trombocite $\geq 75 \times 10^9/\text{L}$
- e. valori normale ale TA (TA sistolică <140mmHg, TA distolică < 90 mmHg).

4. Criterii de excludere:

- a. metastaze cerebrale necontrolate neurologic
- b. infarct miocardic acut, angină instabilă, AVC, AIT, TEP, TVP, by-pass coronarian, montare stent coronarian, în ultimele 6 luni
- c. insuficiență cardiacă clasa III sau IV NYHA
- d. hemoragie gastro-intestinală semnificativă, hemoragie cerebrală, hemoptizie în ultimele 6 luni
- e. ulcer peptic activ, boală inflamatorie intestinală, colită ulcerativă sau alte afecțiuni cu risc crescut de perforație, fistulă abdominală, perforație gastro-intestinală sau abces intra-abdominal, în urmă cu o lună
- f. diateze hemoragice, coagulopatii
- g. plăgi dehiscente
- h. fracturi, ulcere, leziuni nevindecate
- i. tratamente anterioare cu agenți anti-VEGF (bevacizumab, sunitinib, sorafenib)
- j. sarcină

Atenționări:

1. *Pazopanib trebuie administrat cu prudență pacienților:*

- *care au risc crescut pentru evenimente trombotice sau care au avut antecedente de evenimente trombotice,*
- *cu risc de hemoragie semnificativ crescut,*
- *cu risc de perforații sau fistule gastro-intestinale,*
- *cu interval QT prelungit preexistent,*
- *care utilizează antiaritmice sau alte medicamente care pot prelungi intervalul QT,*
- *cu boală cardiacă relevantă, preexistentă.*

2. *Tratamentul cu pazopanib trebuie întrerupt cu cel puțin 7 zile înaintea unei intervenții chirurgicale planificate. Decizia de reluare a tratamentului cu pazopanib după intervenția chirurgicală se va baza pe evaluarea clinică a vindecării corespunzătoare a leziunilor.*

3. *Pacienții cu hipotiroidism trebuie tratați conform practicilor medicale standard, înainte de instituirea tratamentului cu pazopanib.*

4. *Sucul de grapefruit trebuie evitat în timpul tratamentului cu pazopanib.*

Pacienții pediatrici: Siguranța și eficacitatea pazopanibului la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani nu au fost încă stabilite.

Contraindicații: Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți

5. Tratament

6. Doza recomandată și mod de administrare: Doza recomandată pentru adulți este de 800 mg zilnic.

Pacienții vârstnici: Există date limitate privind utilizarea pazopanib la pacienți cu vârsta de peste 65 de ani.

Insuficiență renală: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu clearance al creatininei peste 30 ml/min. Pentru pacienții cu clearance al creatininei sub 30 ml/min, nu există experiență privind utilizarea pazopanib.

Insuficiență hepatică: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (definită ca o creștere a bilirubinei > 1,5 până la 3 x limita superioară a valorilor normale, independent de valorile ALT) se recomandă o doză redusă de pazopanib, de 200 mg o dată pe zi. La pacienții cu insuficiență hepatică severă (definită ca valoarea bilirubinei totale > 3 x LSN indiferent de valoarea ALT) nu se recomandă administrarea de pazopanib.

Ajustări ale dozei: se fac progresiv, cu reduceri de câte 200 mg în funcție de tolerabilitatea individuală, pentru a controla reacțiile adverse.

7. Criterii de reducere a dozei/întrerupere definitivă a tratamentului:

a. TA crescută (întrerupere și reluare tratament cu o doză scăzută de pazopanib);

- b. criză hipertensivă sau persistența HTA în pofida tratamentului antihipertensiv și scăderii dozei de pazopanib, impune întreruperea definitivă a tratamentului;
- c. apariția sindromului encefalopatiei posterioare reversibile/sindromul leucoencefalopatiei posterioare reversibile - impune întreruperea definitivă a tratamentului;
- d. apariția bolii pulmonare interstițiale sau a pneumonitei impune întreruperea administrării pazopanibului;
- e. apariția ICC- impun întreruperea terapiei;
- f. scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng impune reducerea dozei sau întreruperea definitivă a tratamentului;
- g. prelungirea intervalului QTc impune reducerea dozei sau întreruperea definitivă a tratamentului;
- h. apariția IMA, AVC sau AIT impun oprirea terapiei;
- i. apariția perforațiilor sau fistulelor gastro-intestinale impun întreruperea definitivă a tratamentului;
- j. apariția evenimentelor trombotice venoase impun oprirea terapiei;
- k. apariția evenimentelor hemoragice impun întreruperea definitivă a tratamentului;
- l. microangiopatia trombotică - impune întreruperea definitivă a tratamentului;
- m. apariția sindromului nefrotic impune oprirea terapiei;
- n. creșterea bilirubinei peste creștere a bilirubinei $> 1,5$ până la $3 \times$ limita superioară a valorilor normale, independent de valorile ALT, impune reducerea dozei de pazopanib
- o. creșterea bilirubinei totale $> 3 \times$ limita superioară a valorilor normale, indiferent de valoarea ALT, impune oprirea tratatamentului;
- p. În cazul hepatotoxicității induse de medicament, reducerea dozei de pazopanib se va face conform regulilor de mai jos:

- i. *Creșterea valorilor serice ale transaminazelor între 3 și 8 x LSN*: se continuă tratamentul cu pazopanib cu condiția monitorizării săptămânale a funcției hepatice, până când transaminazele revin la valori de gradul I sau la valorile inițiale
- ii. *Creșterea valorilor serice ale transaminazelor > 8 x LSN*: se întrerupe tratamentul cu pazopanib până când transaminazele revin la valori de gradul I sau la valorile inițiale. Dacă se consideră că beneficiul potențial al reinițierii tratamentului cu pazopanib depășește riscul de hepatotoxicitate, atunci se va relua administrarea pazopanib în doză mai mică (400 mg zilnic) cu evaluarea săptămânală a testelor hepatice plasmaticice, timp de 8 săptămâni. După reluarea administrării pazopanib, dacă reapar creșteri ale valorilor plasmaticice ale transaminazelor >3 x LSN, tratamentul cu pazopanib trebuie întrerupt definitiv.
- iii. *Creșterea valorilor serice ale transaminazelor > 3 x LSN concomitent cu creșterea bilirubinemiei > 2 x LSN*: Se întrerupe definitiv tratamentul cu pazopanib. Pacienții trebuie monitorizați până când revin la valori de gradul I sau la valorile inițiale. Pazopanib este un inhibitor al UGT1A1. La pacienți cu sindrom Gilbert poate să apară hiperbilirubinemie indirectă (neconjugată) ușoară. În cazul pacienților care prezintă doar o hiperbilirubinemie indirectă ușoară, sindrom Gilbert diagnosticat sau suspectat, și creștere a ALT > 3 x LSN, trebuie urmate recomandările prezentate în cazul creșterilor izolate ale ALT.

8. Durata tratamentului: Tratamentul continuă până la progresia bolii, toxicitate semnificativă, retragerea consimțământului sau medicul decide că nu mai există beneficiu clinic.

9. Monitorizarea tratamentului

Pacienții vor fi monitorizați:

- 1) imagistic, prin examen CT / RMN;
- 2) periodic, pentru determinarea toxicității hepatice (AST, ALT, bilirubină); testele serice hepatice trebuie monitorizate la săptămânile 3, 5, 7 și 9 după inițierea tratamentului; ulterior, monitorizarea se va face la luna a 3-a și luna a 4-a, precum și în situațiile în care există indicații clinice;
- 3) periodic, pentru evaluarea modificărilor TA și electrocardiografice (interval QTc);

- 4) periodic, pentru depistarea simptomelor pulmonare care indică boală pulmonară interstițială sau pneumonită;
- 5) periodic, pentru identificarea semnelor clinice sau simptomelor de insuficiență cardiacă congestivă;
- 6) periodic, pentru depistarea modificărilor FE_{VS};
- 7) periodic, pentru identificarea modificărilor concentrațiilor plasmatice ale electroliților (de exemplu calciu, magneziu, potasiu);
- 8) periodic, în vederea identificării semnelor și simptomelor de disfuncție tiroidiană;
- 9) periodic, pentru a depista agravarea proteinuriei.

10. Prescriptori

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați

DCI: AFATINIBUM

I. **Definiția afecțiunii** – Neoplasm pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC)

Afatinibum este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți netratați anterior cu INHIBITORI de tirozinkinaza (TKI) la pacienții cu NSCLC avansat local sau metastatic, la care s-a pus în evidență mutația activatoare a genei Receptorului Factorului de Creștere Epidermal (EGFR).

II. **Criterii de includere:**

- a) vârstă > 18 ani
- b) diagnostic histopatologic de adenocarcinom pulmonar stadiul IV
- c) mutație activatoare a genei receptorul factorului de creștere epidermal (EGFR) prezentă
- d) fara tratament sistemic anterior pentru boala avansata (inclusiv inhibitori de tirozin kinaza ai EGFR)

Nota:

- 1) Chimioterapia anterioara adjuvanta sau neoadjuvanta este permisa daca ultimul ciclu a fost administrata cu peste 6 luni in urma.
- 2) Chimioradioterapia pentru boala locoregional avansata este de asemenea permisa daca ultima administrare a chimioterapiei sau radioterapiei a fost cu peste 6 luni in urma.
- 3) Daca s-a intarziat determinarea mutatiei EGFR activatoare si pacientul avea o stare generala care nu permitea amanarea tratamentului, se poate incepe tratamentul cu citostatice si ulterior la detectarea mutatiei sa se treaca la administrarea de afatinubum.

III. **Criterii de excludere:**

- 1. hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți
- 2. insuficienta renala severa (nu se recomandă tratamentul cu Afatinib la pacienții cu RFG < 15ml/min/1,73mp sau la cei dializați)
- 3. insuficienta hepatica severa
- 4. boală pulmonară interstițială
- 5. afectare gastrointestinală semnificativă sau recentă cu diaree (de exemplu boala Crohn, sindrom de malabsorbție, sau sindrom diareic indiferent de etiologie)
- 6. infarct miocardic acut, angină instabilă în ultimele 6 luni, aritmii necontrolate, insuficiență cardiacă clasa III sau IV NYHA
- 7. alăptarea, sarcina.

Atenționări:

- 1. În cazul în care trebuie administrați inhibitori de P-gp, administrarea acestora se va face decalat, de exemplu doza de inhibitor P-gp trebuie administrată cât mai târziu posibil după administrarea dozei de afatinib. Aceasta înseamnă de preferat la 6 ore (pentru inhibitorii P-gp administrați de două ori pe zi) sau 12 ore (pentru inhibitorii P-gp administrați o dată pe zi) după administrarea afatinib.
- 2. Trebuie utilizate metode contraceptive adecvate în timpul tratamentului cu afatinib și timp de cel puțin 1 lună după ultima doză.

IV. Tratatment

Doza recomandată și mod de administrare:

Doza zilnică recomandată inițial este de 40 mg o dată pe zi.

Acest medicament trebuie administrat fără alimente. Nu trebuie consumate alimente cel puțin 3 ore înainte și cel puțin 1 oră după administrarea acestui medicament

În cazul în care este omisă o doză, aceasta trebuie administrată în aceeași zi, imediat ce pacientul își amintește. Cu toate acestea, în cazul în care este programat ca următoarea doză să fie administrată în interval de 8 ore, se va renunța la doza omisă.

Pacienții vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani): Nu se recomandă ajustări ale dozei pentru pacienții vârstnici. Nu a fost observat un impact semnificativ al vârstei (interval: 28 ani - 87 ani) asupra farmacocineticii afatinib.

Insuficiență renală: Nu sunt necesare ajustări ale dozei inițiale la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Nu este recomandat tratamentul cu afatinib la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 mL/min).

Insuficiență hepatică: Nu sunt necesare ajustări ale dozei inițiale la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child Pugh A) sau moderată (Child Pugh B). Nu este recomandat tratamentul cu afatinib la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child Pugh C).

Ajustări ale dozei: Poate fi luată în considerare o creștere a dozei până la un maxim de 50 mg/zi la pacienții care tolerează o doză inițială de 40 mg/zi (de exemplu absența diareei, erupție cutanată tranzitorie, stomatită și alte reacții adverse de grad CTCAE >1) în primul ciclu de tratament (21 zile pentru NSCLC pozitiv la mutația EGFR). Doza nu trebuie crescută la unii pacienți la care s-a redus anterior doza. Doza zilnică maximă este de 50 mg.

Reacțiile adverse simptomatice (de exemplu diaree severă / persistentă sau reacții adverse la nivelul pielii) pot fi gestionate cu succes prin întreruperea temporară a tratamentului și reduceri ale dozei sau întreruperea permanentă a tratamentului cu afatinib, așa cum este prezentat în tabelul următor:

Tabel: Ajustarea dozelor în cazul reacțiilor adverse

Reacții adverse CTCAE ^a	Dozele recomandate	
Grad 1 sau Grad 2	Nu necesită întrerupere ^b	Nu necesită ajustarea dozei
Grad 2 (prelungită ^c sau intolerabilă) sau Grad > 3	Întrerupere până la Grad 0 sau Grad 1 ^b	Continuare cu reducerea dozei cu câte 10 mg ^d

a. Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse ale NCI

b. În caz de diaree, trebuie administrate imediat medicamente antidiareice (de exemplu loperamidă), iar administrarea acestora va continua în diareea persistentă până când diareea încetează.

c. > 48 de ore de diaree și / sau > 7 zile de erupție cutanată tranzitorie

d. Dacă pacientul nu tolerează 20 mg/zi, trebuie luată în considerare întreruperea permanentă a administrării afatinibului

V. Criterii de reducere a dozei/întrerupere temporară/definitivă a tratamentului:

- acutizarea sau agravarea simptomelor respiratorii impune întreruperea administrării medicamentului până la stabilirea diagnosticului; dacă este diagnosticată boala pulmonară interstițială, trebuie întreruptă administrarea afatinibului și inițiat tratamentul corespunzător.
- apariția diareei severe impune fie întreruperea temporară fie reducerea dozei fie întreruperea permanentă a tratamentului cu afatinib.
- apariția reacțiilor cutanate severe necesită fie întreruperea temporară a tratamentului fie reducerea dozei de afatinib.
- dezvoltarea leziunilor buloase, pustuloase sau exfoliative severe impun întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului cu afatinib
- dezvoltarea insuficienței hepatice severe, impune oprirea administrării afatinibului
- apariția keratitei ulcerative, impune întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului cu afatinib
- reducerea fracției de ejeție impune întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului.
- apariția insuficienței renale severe impune întreruperea definitivă a tratamentului cu afatinib (clearance al creatininei < 30 mL/min).

VI. Perioada de tratament: Tratamentul va continua pana la progresia bolii sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

VII. Monitorizarea tratamentului

Pacienții vor fi monitorizați:

- imagistic (CT sau RMN sau PET)
- periodic sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru depistarea semnelor sau simptomelor de boală pulmonară interstițială
- periodic sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru apariția sau agravarea erupțiilor cutanate.
- periodic sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru apariția reacțiilor adverse severe (ca de exemplu diaree, erupții cutanate/acnee, paronichie și stomatită) în special la pacienții de sex feminin, la cei cu greutate mică și la cei cu insuficiență renală preexistentă
- periodic pentru identificarea disfuncției hepatice.
- periodic sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru identificarea afectării cardiace (va fi evaluată inclusiv FE_{vs}), la pacienții cu factori de risc cardiovascular și cei cu afecțiuni care pot influența FE_{vs} .
- periodic sau ori de câte ori este indicat clinic pentru identificarea și tratarea afecțiunilor oculare
- periodic pentru detectarea insuficienței renale.

VIII. Prescriptori.

Inițierea tratamentului se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați

DCI Bosutinibum

I.Indicatie:

1. Leucemie mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia și/sau BCR-ABL pozitiv

II.Criterii de includere:

- pacienți adulți cu leucemie mieloidă cronică cu cromozom Philadelphia și/sau BCR-ABL pozitiv în fază cronică, fază accelerată sau fază blastică, tratați anterior cu unul sau mai mulți inhibitori de tirozinkinază și la care administrarea de imatinib, nilotinib și dasatinib nu este considerată o opțiune terapeutică adecvată.

III.Criterii de excludere de la tratament:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Insuficiența hepatică

IV.Tratament:

Doze:

- doza uzuală este de 500 mg/zi, în administrare continuă.
- tratamentul se continuă în mod cronic, până la o eventuală apariție a eșecului terapeutic.

Ajustări sau modificări ale dozei:

- **Manifestari toxice hematologice** (neutropenie, trombocitopenie) – reduceri de doza recomandate:
 - o dacă numărul absolut de neutrofile este < 1000/mm³ și/sau trombocite sub 50.000/mm³: se oprește bosutinibul până la creșterea neutrofilelor peste 1000/mm³ și a trombocitelor peste 50.000/mm³.
 - o se reia tratamentul la aceeași doză dacă corecția acestor parametri s-a realizat într-un interval mai mic de 2 săptămâni. Dacă aceste valori rămân scăzute la mai mult de două săptămâni, se reia bosutinib în doză redusă cu 100 mg/zi, iar dacă citopeniile recidivează, se scade cu încă 100 mg doza de bosutinib după refacere, la reluarea tratamentului.
 - o dozele sub 300 mg nu au fost evaluate.
- **Manifestari toxice de cauza nehematologica:**
 - o În cazul apariției unei toxicități non-hematologice semnificativă din punct de vedere clinic, de intensitate moderată sau severă, tratamentul cu bosutinib trebuie întrerupt și acesta poate fi reluat cu doza de 400 mg o dată pe zi, imediat după dispariția toxicității. Reescaladarea ulterioară la 500 mg/zi este posibilă dacă este adecvat din punct de vedere clinic.
 - o **Toxicitate hepatică:**
 - o dacă transaminazele cresc la peste 5x limita superioară a normalului, tratamentul se întrerupe până la scăderea acestora sub 2.5x și poate fi reluat apoi la 400 mg.

- dacă scăderea transaminazelor sub valoarea 2.5x durează peste 4 săptămâni, este de luat în considerare oprirea tratamentului cu bosutinib.
- de asemenea, dacă apar creșteri ale transaminazelor $\geq 3x$ față de limita superioară a normalului concomitent cu o hiperbilirubinemie $> 2x$ limita superioară a normalului, iar fosfataza alcalină este sub 2x limita superioară a normalului, tratamentul cu bosutinib trebuie întrerupt.
- Diaree severă (grad 3-4 conform Criteriilor de terminologie comună pentru reacțiile adverse ale Institutului Național de Cancer (NCI CTCAE)): întrerupere și reluare la doza de 400 mg după scăderea toxicității la un grad ≤ 1 .
- **insuficiență renală moderată** (valoarea CrCL între 30 și 50 ml/min, calculată pe baza formulei Cockcroft-Gault), doza recomandată de bosutinib este de 400 mg zilnic
- **insuficiență renală severă** (valoarea CrCL < 30 ml/min, calculată pe baza formulei Cockcroft-Gault), doza recomandată de bosutinib este de 300 mg zilnic

Monitorizarea tratamentului :

- definirea răspunsului la tratament și monitorizarea se face conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente (www.leukemia-net.org).
- monitorizare hepatică și renală;
- risc de reactivare a hepatitei VHB+; testare pentru infecție VHB înainte de începerea tratamentului; monitorizare atentă a purtătorilor de VHB pentru depistarea de semne și simptome ale infecției active cu VHB, pe toată durata tratamentului și apoi timp de mai multe luni după încheierea acestuia
- precauție la pacienții cu tulburări cardiace relevante; monitorizare atentă pentru evidențierea unui efect asupra intervalului QTc; efectuarea unei ECG inițiale înainte de începerea tratamentului cu bosutinib precum și ulterior, periodic, pe parcursul terapiei.
- Hipokaliemia și hipomagneziemia trebuie corectate înainte de administrarea bosutinib și trebuie monitorizate periodic pe parcursul terapiei.
- Patologia gastrointestinală preexistentă poate interfera cu administrarea de bosutinib.

Criterii de întrerupere a tratamentului:

1. Intoleranță la tratament
2. Esec terapeutic definit conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente (www.leukemia-net.org).

V.Prescriptori:

- inițierea se face de către medicii din specialitățile hematologie (sau oncologie medicală, după caz)

- continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

DCI VEMURAFENIBUM

Indicație: Melanomul malign

I. Indicații:

Vemurafenib este indicat în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu melanom inoperabil sau metastatic, pozitiv la mutația BRAF V600

II. Criterii de includere

- Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
- Melanom avansat local si/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic
- Prezenta mutației BRAF V600; vemurafenib nu trebuie utilizat la pacienții cu melanom malign cu alte tipuri de mutații BRAF (altele decât V600E sau V600K).

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți
- Sarcina și alăptarea sunt contraindicații relative (vezi mai jos punctul IV)
- Tratament anterior cu alți inhibitori BRAF

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluare clinică și imagistică pentru demonstrarea stadiului inoperabil sau metastatic
- Confirmarea histologica a diagnosticului
- Statusul mutant al BRAF V600
- Examen dermatologic; orice leziune suspecta trebuie excizata și evaluata histopatologic
- Examen ORL
- Examen ginecologic și urologic
- Evaluare cardiologica, EKG, ionograma serica (inclusiv magneziu seric) - datorita riscului de apariție a prelungirii intervalului QT
- Evaluare biologica a cărei complexitate o stabilește medicul curant de la caz la caz, dar obligatoriu transaminaze, bilirubina totală, fosfataza alcalina, ionograma serica, inclusiv magneziu

Doze, administrare:

Doza recomandată de vemurafenib este de 960 mg (4 comprimate filmate de 240 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 1920 mg). Vemurafenib poate fi administrat cu sau fără alimente, dar trebuie evitată administrarea consecventă a ambelor doze zilnice pe stomacul gol. Tratamentul cu vemurafenib trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

Vemurafenib este destinat administrării orale. Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă. Acestea nu trebuie mestecate sau sfărâmate. Se recomandă ca dozele de vemurafenib să fie luate la aceleași ore în fiecare zi, cu un interval de aproximativ 12 ore între doze.

Doze omise

Dacă o doză este omisă, poate fi administrată cu până la 4 ore înainte de următoarea doză, pentru a se menține regimul de administrare de două ori pe zi. Nu trebuie administrate ambele doze în același timp.

Dacă apar vărsături după administrarea vemurafenib, pacientul nu trebuie să utilizeze o doză suplimentară de medicament, dar tratamentul trebuie continuat ca de obicei.

Grupe speciale de pacienți:

Copii și adolescenți - siguranța și eficacitatea vemurafenib la copii și adolescenți (<18 ani) nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date clinice.

Pacienți vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici (>65 de ani).

Insuficiență renală - la pacienții cu insuficiență renală sunt disponibile date limitate. Nu poate fi exclus riscul de expunere crescută la pacienții cu insuficiență renală severă. Pacienții cu insuficiență renală severă trebuie atent monitorizați

Insuficiență hepatică - la pacienții cu insuficiență hepatică sunt disponibile date limitate. Deoarece vemurafenib este metabolizat la nivelul ficatului, pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă pot prezenta expunere crescută și trebuie atent monitorizați.

Alăptarea - nu se cunoaște dacă vemurafenib se excretă în laptele uman. Nu poate fi exclus riscul pentru nou-născuți/sugari. Luând în considerare beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru mamă, trebuie luată decizia fie a întreruperii alăptării, fie a întreruperii tratamentului cu vemurafenib.

Fertilitatea - nu au fost efectuate studii specifice cu vemurafenib la animale pentru a evalua efectul asupra fertilității. Cu toate acestea, în studii de toxicitate după doze repetate la șobolani și câini, nu au fost înregistrate modificări histopatologice la nivelul organelor reproductive; vemurafenib poate reduce eficiența contraceptivelor orale (hormonale).

Sarcina - vemurafenib nu trebuie administrat femeilor gravide decât dacă beneficiul posibil pentru mamă depășește riscul posibil pentru făt. Medicamentul nu a avut efecte teratogene asupra embrionului / fătului la animale, experimental. În cazul în care pacienta rămâne însărcinată în timpul tratamentului cu vemurafenib, aceasta trebuie să fie informată cu privire la riscurile potențiale pentru făt (medicamentul traversează bariera feto-placentară).

Asocierea cu alte medicamente:

a. Efectele vemurafenib asupra altor medicamente

- Vemurafenib crește expunerea plasmatică a medicamentelor metabolizate predominant de CYP1A2 (de exemplu agomelatină, alosteron, duloxetină, melatonină, ramelteon, tacrină, tizanidină, teofilină)
- Vemurafenib scade expunerea plasmatică a medicamentelor metabolizate predominant de CYP3A4, incluzând contraceptivele orale.
- Dacă vemurafenib este administrat concomitent cu warfarina, este necesară precauție și trebuie monitorizat INR.
- Vemurafenib poate crește expunerea plasmatică a medicamentelor care reprezintă substraturi pentru gp-P, fiind necesară prudență și luată în considerare scăderea dozei și/sau monitorizarea suplimentară a concentrației medicamentelor care sunt substraturi pentru gp-P (de exemplu digoxină, dabigatran etexilat, aliskiren).

b. Efectele altor medicamente asupra vemurafenib

- Farmacocinetica vemurafenib poate fi modificată de medicamente care inhibă sau influențează gp-P (de exemplu verapamil, claritromicină, ciclosporină, ritonavir, chinidină, dronedaronă, amiodaronă, itraconazol, ranolazină).
- Administrarea concomitentă a inductorilor puternici ai gp-P, ai glucuronidării, ai CYP3A4 trebuie evitată (de exemplu rifampicină, rifabutină, carbamazepină, fenitoină sau sunătoare [hipericină]). Pentru a menține eficacitatea vemurafenib, trebuie avut în vedere un tratament alternativ cu potențial inductor mai mic.
- Administrare concomitentă cu ipilimumab a fost asociată cu creșteri asimptomatice de grad 3 ale valorilor transaminazelor (ALT/AST > 5 x LSN) și bilirubinei (bilirubină totală > 3 x LSN). Pe baza acestor date preliminare, nu se recomandă administrarea concomitentă de ipilimumab și vemurafenib.

Modificarea dozei în funcție de gradul oricăror evenimente adverse (EA):

A. Grad 1 sau Grad 2 (tolerabil):

- se menține doza de vemurafenib la 960 mg de două ori pe zi.

B. Grad 2 (intolerabil) sau Grad 3

a. Prima apariție a oricărei EA de grad 2 sau 3

- Întrerupeți tratamentul până la gradul 0 – 1. Reluați administrarea cu doza de 720 mg de două ori pe zi (sau 480 mg de două ori pe zi dacă doza a fost deja scăzută).

b. A 2-a apariție a oricărei EA de grad 2 sau 3 sau persistența după întreruperea tratamentului

- Întrerupeți tratamentul până la gradul 0 – 1. Reluați administrarea cu doza de 480 mg de două ori pe zi (sau întrerupeți permanent dacă doza a fost deja scăzută la 480 mg de două ori pe zi).

c. A 3-a apariție a oricărei EA de grad 2 sau 3 sau persistența după a 2-a reducere a dozei

- Întrerupeți permanent.

C. Grad 4

a. Prima apariție a oricărei EA de grad 4

- Întrerupeți permanent sau temporar tratamentul cu vemurafenib până la gradul 0 – 1. Reluați administrarea cu doza de 480 mg de două ori pe zi (sau întrerupeți permanent dacă doza a fost deja scăzută la 480 mg de două ori pe zi).

b. A 2-a apariție a oricărei EA de grad 4 sau persistența oricărei EA de grad 4 după prima reducere a dozei

- Întrerupeți permanent.

Observații:

- Prelungirii intervalului QTc poate necesita scăderea dozei, întreruperea temporară și/sau oprirea tratamentului (prelungirea QTc dependentă de expunere a fost observată într-un studiu clinic de faza II)
- Nu se recomandă ajustări ale dozei rezultând o doză mai mică de 480 mg de două ori pe zi.
- În cazul în care pacientul prezintă carcinom spinocelular (CSC), se recomandă continuarea tratamentului fără modificarea dozei de vemurafenib

V. Monitorizarea tratamentului:

- Examen imagistic – examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8-12 săptămâni) și / sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).
- Examen ORL periodic (alături de evaluarea imagistică pentru surprinderea precoce a unui eventual al 2-lea cancer; în același scop, examen ginecologic și urologic, la inițierea tratamentului, la finalizarea acestuia sau ori de câte ori se impune din punct de vedere clinic)
- Pacienții trebuie monitorizați timp de minim 6 luni după finalizarea tratamentului, deoarece o a 2-a neoplazie malignă poate apărea atât în timpul cât și după oprirea terapiei.
- Examen dermatologic periodic, ce va fi continuat încă 6 luni după finalizarea tratamentului cu vemurafenib
- EKG, ionograma serică și examen cardiologic – pentru excluderea riscului de apariție a prelungirii intervalului QT.
- Examen oftalmologic pentru surprinderea precoce a toxicităților oftalmologice
- Transaminaze, bilirubina totală, fosfataza alcalină periodic

VI. Efecte secundare care impun întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului și / sau modificarea dozelor

Reacție de hipersensibilitate - au fost raportate reacții grave de hipersensibilitate, incluzând anafilaxie, în timpul tratamentului cu vemurafenib. Reacțiile severe de hipersensibilitate pot include sindromul Stevens-Johnson, erupție cutanată tranzitorie generalizată, eritem sau hipotensiune arterială. La pacienții care prezintă reacții severe de hipersensibilitate, tratamentul cu vemurafenib trebuie întrerupt permanent.

Reacții dermatologice - au fost raportate reacții dermatologice severe, incluzând cazuri rare de sindrom Stevens-Johnson și necroză epidermică toxică. În perioada ulterioară punerii pe piață a medicamentului a fost raportată, în asocieră cu tratamentul cu vemurafenib reacția adversă la medicament însoțită de eozinofilie și simptome sistemice (DRESS). La pacienții care prezintă o reacție dermatologică severă, tratamentul cu vemurafenib trebuie întrerupt permanent.

Potențarea toxicității determinate de iradiere - s-a raportat reapariția leziunilor post-iradiere sau de sensibilizare la iradiere la pacienții tratați cu radioterapie anterior, în timpul sau după tratamentul cu vemurafenib. Majoritatea cazurilor au reprezentat leziuni la nivel cutanat, dar anumite cazuri, care au implicat leziuni la nivelul organelor viscerale, au condus la deces. Vemurafenib trebuie utilizat cu precauție atunci când este administrat concomitent sau ulterior radioterapiei.

Prelungirea intervalului QT- a fost observată prelungirea intervalului QT dependentă de expunere. Prelungirea intervalului QT poate determina un risc crescut de aritmii ventriculare, incluzând torsada vârfurilor. Tratamentul cu vemurafenib nu este recomandat la pacienții cu tulburări electrolitice care nu pot fi corectate (incluzând magneziul), sindrom de QT prelungit sau care utilizează medicamente despre care se cunoaște că prelungesc intervalul QT. Trebuie monitorizate electrocardiograma (ECG) și

valorile electrolitilor (ionograma serica incluzând magneziul) pentru toți pacienții înainte de începerea tratamentului cu vemurafenib, după o lună de tratament și după modificarea dozei. Se recomandă monitorizarea ulterioară în special la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă lunar, în primele 3 luni de tratament, apoi la fiecare 3 luni sau mai des, așa cum este indicat din punct de vedere clinic. Inițierea tratamentului cu vemurafenib nu este recomandată la pacienții cu QTc > 500 milisecunde (ms). Dacă în timpul tratamentului valoarea QTc depășește 500 ms, tratamentul cu vemurafenib trebuie întrerupt temporar, tulburările electrolitice (incluzând magneziul) trebuie corectate și factorii de risc cardiologici pentru prelungirea intervalului QT (de exemplu insuficiență cardiacă congestivă, bradiaritmii) trebuie monitorizați. Reluarea tratamentului trebuie să aibă loc atunci când valoarea QTc scade sub 500 ms și utilizând o doză mai mică. Dacă creșterea QTc atinge atât o valoare > 500 ms, cât și o modificare față de valoarea pretratament > 60 ms, se recomandă întreruperea permanentă a tratamentului cu vemurafenib.

Carcinom cutanat cu celule scuamoase (cuSCC) - soluția terapeutică este excizia dermatologică și continuarea tratamentului cu vemurafenib, fără ajustarea dozei.

Carcinom non-spinocelular (non-CSC) - au fost raportate cazuri de non-CSC în cadrul studiilor clinice la pacienții tratați cu vemurafenib. Pacienții trebuie supuși unei examinări a capului și gâtului, constând cel puțin din inspecția vizuală a mucoasei orale și palparea ganglionilor limfatici, înaintea inițierii tratamentului și la fiecare 3 luni în timpul tratamentului (examen ORL). În plus, pacienții trebuie supuși unei tomografii computerizate (CT) a toracelui înaintea tratamentului și la fiecare 6 luni în timpul tratamentului. Înaintea și la finalul tratamentului sau atunci când este indicat din punct de vedere clinic, se recomandă efectuarea unor examinări urologice și ginecologice (pentru femei). Monitorizarea pentru non-CSC, descrisă mai sus, trebuie să continue timp de până la 6 luni sau până la inițierea altei terapii antineoplazice. Rezultatele anormale trebuie tratate conform practicilor clinice curente.

Melanom primar, nou apărut - aceste cazuri pot fi tratate prin excizie și nu necesită modificarea tratamentului.

Alte afecțiuni maligne - datorita mecanismului de acțiune, vemurafenib poate determina progresia afecțiunilor maligne asociate cu mutații RAS. Trebuie cântărite cu atenție beneficiile și riscurile înainte de administrarea vemurafenib la pacienții cu o afecțiune malignă anterioară sau concomitentă asociată cu mutația genei RAS.

Afectare vizuală - uveită, irită și ocluzie a venei retiniene la pacienții tratați cu vemurafenib. Pacienții trebuie monitorizați oftalmologic cu atenție.

Pancreatită - au fost raportate cazuri de pancreatita la pacienții tratați cu vemurafenib. În cazul unor dureri abdominale inexplicabile, acestea trebuie să fie investigate imediat prin evaluarea amilazei și a lipazei serice precum și prin teste imagistice. Pacienții trebuie atent monitorizați după reluarea tratamentului cu vemurafenib în urma unui episod de pancreatită.

Leziuni hepatice - S-au raportat cazuri de leziuni hepatice, inclusiv leziuni hepatice severe, asociate tratamentului cu vemurafenib. Valorile enzimelor hepatice (transaminazele și fosfataza alcalină) și ale bilirubinei trebuie măsurate înaintea inițierii tratamentului și monitorizate lunar în timpul tratamentului, sau așa cum este indicat din punct de vedere clinic. Valorile anormale ale testelor de laborator trebuie corectate prin scăderea dozei, întreruperea tratamentului sau oprirea tratamentului

Toxicitate renală - au fost raportate cazuri de toxicitate renală asociată tratamentului cu vemurafenib, aceasta variind de la creșterea creatininei serice la nefrită interstițială acută și necroză tubulară acută. Valoarea creatininei serice trebuie măsurată înainte de începerea tratamentului și monitorizată în timpul tratamentului, așa cum este indicat din punct de vedere clinic.

Fotosensibilitate - la pacienții cărora li s-a administrat vemurafenib a fost raportată fotosensibilitate ușoară până la severă. Toți pacienții trebuie sfătuiți să evite expunerea la soare în timpul tratamentului cu vemurafenib. În timpul tratamentului, atunci când sunt în aer liber, pacienții trebuie sfătuiți să poarte haine protectoare și să utilizeze creme cu factor de protecție mare împotriva razelor ultraviolete A (UVA)/ultraviolete B (UVB) și balsam de buze (factor de protecție solară ≥ 30), pentru a fi protejați împotriva arsurilor solare. Pentru fotosensibilitate de grad 2 (intolerabilă) sau mai mare, se recomandă modificarea dozei

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- **Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absenta beneficiului clinic.**
- **Toxicitate semnificativă** care impune întreruperea definitivă a tratamentului cu vemurafenib.
- **Decizia medicului** sau a **pacientului**

VIII. Prescriptori

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

DCI: CRIZOTINIBUM

I. Indicații

- Tratamentul adulților cu neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, tratat anterior, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic (ALK pozitiv).

II. Criterii de includere

- Diagnostic histopatologic de NSCLC ALK pozitiv confirmat prin testul FISH și/sau imunohistochimic, efectuat printr-o testare validată.
- Vârsta peste 18 ani
- Indice al statusului de performanță ECOG 0-2
- Probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță: Hb \geq 9g/dl, Leucocite \geq 3000/mm³, Neutrofile \geq 1500/mm³, Trombocite \geq 100.000/mm³; bilirubina totală \leq 1,5 ori valoarea limită superioară a normalului (LSN), transaminaze (AST/SGOT, ALT/SGPT) și fosfataza alcalină $<$ 3 ori LSN pentru pacienții fără metastaze hepatice; transaminaze (AST/SGOT, ALT/SGPT) și fosfataza alcalină $<$ 5 ori LSN dacă există metastaze hepatice; clearance al creatininei $>$ 30ml/min (sau echivalent de creatinină serică).

III. Criterii de excludere

- insuficiență hepatică severă
- hipersensibilitate la crizotinib sau la oricare dintre excipienți

IV. Tratament

Doza: 250 mg/de două ori pe zi administrate continuu (fără pauză).

Reducerea dozei se poate face din cauza toxicității în două trepte: 200mgx2/zi sau doză unică 250mg/zi

V. Monitorizarea tratamentului

- Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode clinice, imagistice (CT, RMN) și biochimice.
- Efectele toxice vor fi urmărite anamnestice, clinic, prin ECG, Radiografie pulmonară, hemoleucogramă, probe biochimice hepatice și renale.

VI. Întreruperea tratamentului

- Insuficiență hepatică severă
- Prolungirea intervalului QTc de gradul 4
- Pneumonită
- Creșterea de gradul 2,3 sau 4 a ALT sau AST concomitent cu creșterea de gradul 2,3 sau 4 a bilirubinemiei totale.
- A doua recidivă de grad 3-4 pentru toxicitatea hematologică.

Continuarea tratamentului după progresie este posibilă la decizia medicului curant

VII. Prescriptori:

Medici din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii desemnați.

DCI: AXITINIBUM

I. Definiția afecțiunii - Carcinomul cu celule renale

Axitinibum este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom renal în stadiu avansat după eșecul tratamentului anterior cu sunitinib sau cu un medicament din clasa citokinelor.

II. Stadializarea Carcinomului cu celule renale - stadiul IV conform clasificării TNM

III. Criterii de includere:

- diagnostic de carcinom cu celule renale clare, confirmat histologic sau citologic, stadiul avansat/ metastatic (stadiul IV)
- progresia bolii neoplazice, în urma administrării terapiei de primă linie cu sunitinib sau citokine, evidențiată utilizând criteriile RECIST
- vârstă > 18 ani
- probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță:
 - număr absolut neutrofile ≥ 1500 celule/mm³;
 - trombocite $\geq 75,000$ celule/mm³
 - hemoglobină ≥ 9.0 g/dL
 - AST and ALT ≤ 2.5 x limita superioară a valorilor normale, iar în cazul prezenței metastazelor hepatice, AST and ALT ≤ 5.0 x limita superioară a valorilor normale;
 - bilirubina totală ≤ 1.5 x limita superioară a valorilor normale;
 - creatinină serică ≤ 1.5 x limita superioară a valorilor normale sau ClCr ≥ 60 mL/min;
 - valori normale ale TA (TA sistolică < 140 mmHg, TA distolică < 90 mmHg)
 - FEVS normală.

IV. Criterii de excludere:

- administrarea a două sau mai multe tratamente sistemice pentru stadiul metastatic
- infarct miocardic acut, angină instabilă, AVC, AIT, by-pass coronarian, montare stent coronarian, în ultimele 12 luni
- TVP, TEP, în ultimele 6 luni
- insuficiență cardiacă clasa III sau IV NYHA
- ulcer peptic activ, în ultimele 6 luni, netratat
- sângerări gastro-intestinale active în ultimele 3 luni, manifestate prin hematemeză, hematochezie, melenă, care nu au fost determinate de neoplasm și pentru care nu există dovezi de rezoluție documentate endoscopic
- diateze hemoragice, coagulopatii
- plăgi dehiscente
- fracturi, ulcere, leziuni greu vindecabile
- sarcină.
- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți

- insuficiență hepatică severă (clasa child-pugh C)
- clearance- ul creatininei < 15 ml/min

Atenționări:

- Axitinib trebuie utilizat cu precauție la pacienții care prezintă risc pentru evenimente arteriale embolice și trombotice sau care au astfel de antecedente.
- Dacă pentru un eveniment hemoragic este necesară intervenția medicală, se recomandă întreruperea temporară a tratamentului cu axitinib.
- Terapia cu axitinib trebuie întreruptă cu cel puțin 24 de ore înainte de o intervenție chirurgicală programată; decizia de reîncepere a terapiei cu axitinib după intervenția chirurgicală trebuie să se bazeze pe judecata clinică privind vindecarea adecvată a plăgii.
- Pacienții cu hipotiroidism trebuie tratați conform practicilor medicale standard, înainte de instituirea tratamentului cu axitinib.
- Sucul de grapefruit trebuie evitat în timpul tratamentului cu axitinib.

V. Tratament

Doza recomandată și mod de administrare:

Doza recomandată este de axitinib 5 mg de două ori pe zi.

Pacienții vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani): Nu este necesară ajustarea dozei

Insuficiență renală: Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență hepatică: Nu este necesară ajustarea dozei în cazul administrării axitinib la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (clasa Child-Pugh A). Se recomandă scăderea dozei în cazul administrării axitinib la pacienți cu insuficiență hepatică moderată (clasa Child-Pugh B) (de exemplu, doza inițială trebuie scăzută de la 5 mg de două ori pe zi la 2 mg de două ori pe zi). Nu se recomandă administrarea de axitinibum pacienților cu insuficiență hepatică severă (Clasa Child-Pugh C).

Ajustări ale dozei: Este recomandată creșterea sau scăderea dozei, în funcție de siguranța și toleranța individuală.

Doza poate fi crescută la axitinib 7 mg de două ori pe zi la pacienții care tolerează doza inițială de 5 mg de două ori pe zi fără reacții adverse > gradul 2 (adică fără reacții adverse severe, în conformitate cu Criteriile de terminologie comună pentru reacțiile adverse [CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events]) timp de două săptămâni consecutive, cu excepția cazului în care tensiunea arterială a pacientului este mai mare de 150/90 mmHg sau pacientului i se administrează tratament antihipertensiv.

Ulterior, utilizând aceleași criterii, doza poate fi crescută la maximum 10 mg axitinib de două ori pe zi la pacienții care tolerează doza de axitinib de 7 mg de două ori pe zi.

Atunci când este necesară reducerea dozei, doza de axitinib poate fi redusă la 3 mg de două ori pe zi și, în continuare, la 2 mg de două ori pe zi.

Criterii de reducere a dozei/întrerupere temporară/definitivă a tratamentului:

1. agravarea insuficienței cardiace necesită fie întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului cu sau fără reducerea dozei de axitinib
2. persistența hipertensiunii arteriale, în pofida utilizării medicamentelor antihipertensive impune reducerea dozei de axitinib; la pacienții care dezvoltă hipertensiune arterială severă, se impune întreruperea temporară a axitinibului

și reinițierea tratamentului cu o doză mai mică, după ce pacientul devine normotensiv.

3. prezența semnelor sau simptomelor sindromului de encefalopatie posterioară reversibilă, impune întreruperea definitivă a tratamentului cu axitinib
4. proteinuria moderată până la severă, impune reducerea dozei de axitinib sau întreruperea temporară a tratamentului cu axitinib
5. insuficiența hepatică moderată impune scăderea dozei de axitinib (a se vedea mai sus)
6. scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng impune reducerea dozei sau întreruperea definitivă a tratamentului
7. apariția IMA, AVC sau AIT impun oprirea definitivă a terapiei
8. apariția perforațiilor sau fistulelor gastro-intestinale impun întreruperea definitivă a tratamentului
9. apariția evenimentelor trombotice venoase impun oprirea terapiei
10. apariția evenimentelor hemoragice impun întreruperea definitivă a tratamentului

Perioada de tratament: Tratamentul va continua până la progresia bolii sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

VI. Monitorizarea tratamentului

Pacienții vor fi monitorizați:

- imagistic, prin examen CT / RMN
- periodic sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru depistarea semnelor sau simptomelor de insuficiență cardiacă
- periodic, pentru evaluarea FE_{vs}
- periodic sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru depistarea hipertensiunii arteriale și tratați corespunzător, cu terapie antihipertensivă standard; dacă se întrerupe axitinib, pacienții cărora li se administrează medicamente antihipertensive trebuie monitorizați pentru a depista apariția hipotensiunii arteriale.
- periodic sau ori de câte ori este clinic indicat pentru apariția sindromului de encefalopatie posterioară reversibilă
- periodic, pentru evaluarea funcției tiroidiene
- periodic pentru detectarea creșterii valorilor hemoglobinei sau hematocritului
- periodic, sau ori de câte ori este necesar pentru apariția evenimentelor venoase embolice și trombotice și a evenimentelor arteriale embolice și trombotice
- periodic pentru depistarea simptomelor de perforație gastro-intestinală sau fistule sau altor tulburări gastro-intestinale
- periodic pentru detectarea afecțiunilor cutanate și ale țesutului subcutanat
- periodic pentru depistarea agravării proteinuriei și apariția sau agravarea insuficienței renale
- periodic pentru identificarea disfuncției hepatice.

VII. Prescriptori Inițierea tratamentului se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

DCI: RUXOLITINIBUM

I.Indicatie:

- Mielofibroza primară (mielofibroză idiopatică cronică),
- Mielofibroza secundară post-policitemie vera (PV) sau post-trombocitemie esențială (TE).

II.Criterii de includere:

- tratamentul splenomegaliei sau simptomelor asociate bolii la pacienți adulți cu:
 - o mielofibroză primară (mielofibroză idiopatică cronică),
 - o mielofibroza post-policitemie vera sau post-trombocitemie esențială.

III.Criterii de excludere de la tratament:

1. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
2. Sarcina
3. Alaptare

IV.Criterii de diagnostic:

A. Mielofibroza primara (Criterii de diagnostic conform clasificării OMS 2008):

- **Criterii majore** (obligatorii):
 - o Proliferare megacariocitară și atipie acompaniată fie de fibroză colagenică fie de fibroză reticulinică
 - o Excluderea diagnosticului de LGC, SMD, PV și alte neoplazii mieloide
 - o Evaluarea JAK2V617 sau a altor markeri clonali sau lipsa evidențierii fibrozei reactive la nivelul măduvei osoase.
- **Criterii aditionale** (pentru diagnostic e necesar sa fie indeplinite minim 2 criterii din 4):
 - o Leucoeritroblastoză
 - o Creșterea nivelului seric al LDH
 - o Anemie
 - o Splenomegalie palpabilă

B. Mielofibroza secundara post Policitemia Vera (PV) si post Trombocitemie Esentiala (TE)(Conform IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment))

- **Post PV:**
 - o **Criterii necesare** (obligatorii):
 - Diagnostic anterior de PV conform criteriilor OMS
 - Fibroză de măduvă osoasă de grad 2-3 (pe o scală 0-3) sau grad 3-4 (pe o scală 0-4)
 - o **Criterii aditionale** (pentru diagnostic e necesar sa fie indeplinite minim 2 criterii din 4):
 - Anemia sau lipsa necesitatii flebotomiei în absenta terapiei citoreductive
 - Tablou leucoeritroblastic în sangele periferic
 - Splenomegalie evolutiva

- Prezenta a minim unul din trei simptome constitutionale: pierdere în greutate >10% în 6 luni, transpirații nocturne, febra >37.5° de origine necunoscută
- **Post TE:**
 - **Criterii necesare** (obligatorii):
 - Diagnostic anterior de TE conform criteriilor OMS
 - Fibroză de măduvă osoasă de grad 2-3 (pe o scală 0-3) sau grad 3-4 (pe o scală 0-4)
 - **Criterii adiționale** (pentru diagnostic e necesar să fie îndeplinite minim 2 criterii din 5):
 - Anemia și scăderea hemoglobinei față de nivelul bazal
 - Tablou leucoeritroblastic în sangele periferic
 - Splenomegalie evolutivă
 - Prezenta a minim unul din trei simptome constitutionale: pierdere în greutate, transpirații nocturne, febra de origine necunoscută
 - Valori crescute ale LDH

V.Tratament:

Doze:

- doza inițială recomandată de Ruxolitinib este:
 - **15 mg de două ori pe zi**, pentru pacienții cu un număr de **trombocite între 100000/mm³ și 200000/mm³**, și
 - **20 mg de două ori pe zi**, pentru pacienții cu un număr de **trombocite de peste 200000/mm³**.
 - există informații limitate pentru a recomanda o doză inițială pentru pacienți care prezintă un număr de trombocite **între 50000/mm³ și <100000/mm³**. Doza inițială maximă recomandată pentru acești pacienți este de **5 mg de două ori pe zi**, fiind necesară precauție la creșterea treptată a dozei la acești pacienți.

Ajustările dozei:

- Dozele trebuie să **crescă treptat** pe baza profilului de siguranță și eficacitate.
- Tratamentul trebuie **oprit în cazul unui număr de trombocite sub 50000/mm³** sau al unui număr absolut de **neutrofile sub 500/mm³**. După revenirea numărului de trombocite și neutrofile la valori situate peste aceste valori, se poate relua administrarea dozei la 5 mg de două ori pe zi și, treptat, se poate crește doza, cu monitorizarea atentă a hemogramei, inclusiv numărarea separată a leucocitelor.
- **Reducerea dozei** trebuie avută în vedere dacă **numărul de trombocite scade sub 100000/mm³**, cu scopul de a evita întreruperile dozei din cauza trombocitopeniei.
- Dacă eficacitatea este considerată insuficientă, iar numărul de trombocite și neutrofile adecvat, **dozele pot fi crescute cu maximum 5 mg de două ori pe zi**.
- **Doza inițială nu trebuie crescută în primele patru săptămâni** de tratament, iar **ulterior la intervale de minimum 2 săptămâni**.
- **Doza maximă** de Ruxolitinib este de **25 mg de două ori pe zi**
- La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei mai mic de 30 ml/min), doza inițială recomandată pe baza numărului de trombocite la pacienții cu MF va fi redusă cu aproximativ 50% și administrată de două ori pe zi.
- La pacienții cu orice grad de insuficiență hepatică, doza inițială recomandată în funcție de numărul de trombocite trebuie redusă cu aproximativ 50% și va fi administrată de

două ori pe zi. Dozele următoare trebuie ajustate pe baza monitorizării atente a siguranței și eficacității.

Tratamentul trebuie continuat atâta timp cât raportul risc - beneficiu rămâne pozitiv.

Monitorizarea tratamentului :

- înainte de inițierea tratamentului cu Ruxolitinib, trebuie efectuată o hemogramă completă (inclusiv numărarea separată a leucocitelor).
- hemograma completă (inclusiv numărarea separată a leucocitelor) trebuie efectuată la fiecare 2-4 săptămâni până la stabilizarea dozelor de Ruxolitinib, apoi conform indicațiilor clinice.

Criterii de intrerupere a tratamentului:

1. tratamentul trebuie întrerupt după 6 luni dacă nu a existat o reducere a dimensiunii splinei sau o îmbunătățire a simptomelor de la începerea tratamentului.
2. tratamentul cu ruxolitinib va fi întrerupt definitiv la pacienții care au demonstrat un anumit grad de ameliorare clinică dacă mențin o creștere a lungimii splinei de 40% comparativ cu dimensiunea inițială (echivalentul, în mare, al unei creșteri de 25% a volumului splinei) și nu mai prezintă o ameliorare vizibilă a simptomelor aferente bolii.
3. Intoleranța la tratament

VI.Prescriptori:

1. inițierea se face de către medicii din specialitățile hematologie (sau oncologie medicală, după caz)
2. continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii desemnați

DCI: DABRAFENIBUM

I. Indicații:

Dabrafenib este indicat ca monoterapie în tratamentul pacienților adulți cu melanom inoperabil sau metastatic, pozitiv pentru mutația BRAF V600.

II. Criterii de includere

- Melanom malign avansat local și sau regional inoperabil sau metastazat confirmat histologic și testat genetic pentru depistarea mutației BRAF V600 E sau K (prezența)
- Evaluarea extensiei bolii locale, regionale și la distanță (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile IIIC sau IV de boală
- Funcție hepatică adecvată

III. Criterii de excludere

- Metastaze cerebrale simptomatice (necontrolate terapeutic)
- Pacienti în curs de radioterapie sau la mai puțin de 2 săptămâni de la încheierea acesteia
- Sindrom de alungire a intervalului QT
- Interval QT mai mare de 480 msec (ECG)
- Sindrom coronarian acut, angioplastie coronariană sau stenturi cardiovasculare, aritmii cardiace (altele decât aritmiile sinusale) în ultimele 24 de săptămâni înainte de inițierea tratamentului cu Dabrafenib
- Anomalii funcționale valvulare cardiace (ecografie cardiacă) sau metastaze la nivelul cordului
- Pacienta însărcinată sau care alăptează
- Alergie la excipienții Dabrafenib
- Insuficiență renală

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- hemoleucograma cu formula, biochimie, ionograma (natremie, kaliemie, cloremie, calcemie, magnezemie), fosfataza alcalină, creatinină serică, ECG (QTc)
- evaluare imagistică pentru certificarea stadiilor IIIC și IV (CT de regiune toracică nativ+substanța de contrast și CT abdomen nativ+substanța de contrast)

Doze

Doza recomandată de dabrafenib este de 150 mg (două capsule de 75 mg) de două ori pe zi (echivalentul unei doze zilnice totale de 300 mg). Dabrafenib trebuie luat cu minimum o oră înainte de o masă sau la minimum două ore după masă.

În caz de toxicitate dozele se pot reduce în următorul mod:

- Prima reducere 100 mg de două ori pe zi
- A doua reducere 75 mg de două ori pe zi
- A treia reducere 50 mg de două ori pe zi

Modificarea dozei în funcție de gradul (CTC-AE*) oricărui eveniment adverse (EA)

- Grad 1 sau Grad 2 (tolerabil)
Continuați și monitorizați tratamentul conform indicațiilor clinice.
- Grad 2 (intolerabil) sau Grad 3
Înterupeți tratamentul până la gradul de toxicitate 0 - 1 și reduceți cu un nivel doza la reluarea acestuia.
- Grad 4
Opriti permanent tratamentul sau întrerupeți-l până la gradul de toxicitate 0 -1 și reduceți cu un nivel doza la reluarea acestuia.

* Intensitatea evenimentelor adverse clinice, clasificate conform Criteriilor de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse (CTC-AE) v4.0

V. Monitorizarea tratamentului:

- hemolecograma cu formula, ionograma (natremie, kaliemie, cloremie, calcemie, magneziemie), fosfataza alcalină, creatinină serică, înaintea fiecărui ciclu lunar de tratament și ori de câte ori este indicat din punct de vedere clinic
- ECG (QTc) (după primele 12 de săptămâni de tratament și apoi din 12 in 12 săptămâni)
- examen clinic si imagistic - CT torace si abdomen nativ si cu substanța de contrast
- monitorizare în vederea depistării unor eventuale neoplazii noi cutanate și / sau non-cutanate
- evaluare dermatologică a tuturor pacienților înaintea inițierii tratamentului cu dabrafenib, apoi ori de cate ori este necesar, inclusiv pana la 6 luni de la finalizarea tratamentului, pentru depistarea precoce a carcinomului cutanat cu celule scuamoase sau a oricăror alte leziuni cutanate.
- consult oftalmologic si monitorizare daca in timpul tratamentului se constata tulburări de vedere, fotofobie și dureri la nivelul ochilor
- în cazul unui episod de pancreatita, la reluarea tratamentului cu dabrafenib, pacienții trebuie, ulterior, monitorizați (amilaza și lipaza serică)
- monitorizarea suplimentară a INR la pacienții care primesc tratament cu dabrafenib și warfarină
- monitorizarea suplimentară a digoxinei, când digoxina (substrat transportor) este utilizată concomitent cu dabrafenib inclusiv la întreruperea tratamentului cu dabrafenib.

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Decesul pacientului
- Progresia obiectiva a bolii (examene imagistice si clinice)
- Toxicități inacceptabile (de exemplu uveita care nu răspunde la terapia locala oftalmice, creatinină >1,5 x LSN) (la latitudinea medicului curant)
- Temperatura este $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ (la latitudinea medicului curant)
- Decizia medicului sau a pacientului

VII. Prescriptori:

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

DCI COMBINAȚII DABRAFENIBUM + TRAMETINIBUM)

Indicație: Melanomul malign

I. Indicații:

Dabrafenib, administrat în asociere cu trametinib, este indicat în tratamentul pacienților adulți cu melanom inoperabil sau metastatic, pozitiv la mutația BRAF V600.

II. Criterii de includere

- Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
- Melanom avansat local si/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic
- Prezenta mutației BRAF V600
- Pacienți cu determinări secundare cerebrale stabile din punct de vedere neurologic (determinări secundare cerebrale asimptomatice la momentul inițierii tratamentului cu dabrafenib si trametinib)

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți
- Pacienta care alăptează (sarcina este o contraindicație relativă – vezi mai jos punctul IV)
- Tratament anterior cu alți inhibitori BRAF

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluare clinică și imagistică pentru demonstrarea stadiului inoperabil sau metastatic
- Confirmarea histologica a diagnosticului
- Statusul mutant al BRAF V600
- Examen ORL
- Examen ginecologic si urologic
- Evaluare cardiologica (datorita riscului de apariție a insuficienței ventriculare stângi, a scăderii FEVS sau a evenimentelor trombo-embolice)
- Evaluare biologica a cărei complexitate o stabilește medicul curant de la caz la caz

Doze, tehnica administrare, valabilitate:

- Doza recomandată de **dabrafenib**, administrat în asociere cu trametinib, este de 150 mg (două capsule de 75 mg) de două ori pe zi (echivalentul unei doze zilnice totale de 300 mg).
- Doza recomandată de **trametinib**, administrat în asociere cu dabrafenib, este de 2 mg o dată pe zi.
- Tratamentul cu dabrafenib + trametinib trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până când nu mai sunt tolerate de pacient.

Doze omise

În cazul omiterii unei doze de **dabrafenib**, aceasta nu trebuie să fie administrată dacă intervalul de timp până la următoarea doză programată este mai mic de 6 ore.

Dacă este omisă o doză de **trametinib**, când dabrafenib este administrat în asociere cu trametinib, se administrează numai doza de trametinib dacă mai sunt peste 12 ore până la următoarea doză

Mod de administrare

Capsulele de dabrafenib trebuie înghițite întregi, cu apă. Capsulele nu trebuie mestecate sau deschise și nici amestecate cu alimente sau lichide din cauza instabilității chimice a dabrafenib. Dabrafenib trebuie luat cu minimum o oră înaintea unei mese sau la minimum două ore după masă. Dacă pacientul vomită după administrarea dabrafenib, nu trebuie să ia doza din nou, ci doza următoare programată.

Se recomandă ca dozele de dabrafenib să fie luate la aceleași ore în fiecare zi, cu un interval de aproximativ 12 ore între doze. Când dabrafenib și trametinib sunt administrate concomitent, doza zilnică de trametinib trebuie administrată la aceeași oră în fiecare zi, fie cu doza de dimineață, fie cu doza de seară de dabrafenib.

Grupe speciale de pacienți:

Copii și adolescenți - Siguranța și eficacitatea dabrafenib la copii și adolescenți (<18 ani) nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date clinice. Studiile pe animale tinere au indicat reacții adverse ale dabrafenib care nu au fost observate și la animalele adulte. Nu există date disponibile din trialurile clinice de înregistrare.

Pacienți vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici (≥65 de ani).

Insuficiență renală - Nu este necesară o ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Nu sunt disponibile date clinice pentru pacienții cu insuficiență renală severă, astfel încât nu poate fi stabilită o eventuală necesitate de modificare a dozei. Dabrafenib trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă când este administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib.

Insuficiență hepatică - Nu este necesară o ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Nu sunt disponibile date clinice pentru pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă, astfel încât nu poate fi stabilită o eventuală necesitate de modificare a dozei. Metabolizarea hepatică și secreția biliară constituie principalele căi de eliminare a dabrafenib și a metaboliților săi, astfel încât pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă pot prezenta expunere crescută. Dabrafenib trebuie să fie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă când este administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib.

Pacienți cu metastaze cerebrale – condiția necesară pentru inițierea tratamentului cu dabrafenib și trametinib la acești pacienți este ca aceștia să fie asimptomatici din punct de vedere al metastazelor cerebrale (fără manifestări neurologice, doza fixă de corticoterapie, fără nevoie de tratament depletiv). Pacienții trebuie să prezinte un interval de minim 4 săptămâni de stabilitate din punct de vedere neurologic. Pot urma tratament cu anticonvulsivante dacă acesta a fost inițiat cu mai mult de 4 săptămâni anterior și nu a mai prezentat stări convulsivante în ultimele 4 săptămâni.

Sarcina - Dabrafenib nu trebuie administrat femeilor gravide decât dacă beneficiul posibil pentru mamă depășește riscul posibil pentru făt. În cazul în care pacienta rămâne însărcinată în timpul tratamentului cu dabrafenib, aceasta trebuie să fie informată cu privire la riscurile potențiale pentru făt.

Asocierea cu alte medicamente:

- Administrarea concomitentă a dabrafenib cu **warfarină** determină scăderea ratei de expunere a warfarinei. Atunci când dabrafenib este administrat concomitent cu warfarina și la întreruperea tratamentului cu dabrafenib, este necesară precauție și trebuie avută în vedere monitorizarea INR
- Administrarea concomitentă a digoxinei cu dabrafenib poate determina scăderea expunerii digoxinei. Este necesară prudență și se recomandă monitorizarea suplimentară a digoxinei când digoxina (substrat transportor) este utilizată concomitent cu dabrafenib și la întreruperea tratamentului cu dabrafenib
- Dabrafenib este un substrat al enzimelor CYP2C8 și CYP3A4. Asocierea cu inductori potenți ai acestor enzime trebuie evitată pe cât posibil, deoarece acești agenți pot diminua eficacitatea dabrafenib (de exemplu, rifampicină, fenitoină, carbamazepină, fenobarbital sau sunătoare)
- Medicamentele care constituie inhibitori puternici ai enzimelor CYP2C8 sau CYP3A4 pot să crească concentrațiile de dabrafenib. Este necesară precauție atunci când dabrafenib este administrat împreună cu inhibitori puternici (de exemplu, ketoconazol, gemfibrozil, nefazodonă, claritromicină, ritonavir, saquinavir, telitromicină, itraconazol, voriconazol, posaconazol, atazanavir)
- Agenții care măresc pH-ul gastric pot reduce biodisponibilitatea dabrafenib și astfel trebuie să fie evitați pe cât posibil

Modificarea dozei:

Reguli generale pentru **modificări ale dozelor în funcție de intensitatea evenimentelor adverse** - Grad (CTC-AE)* pentru dabrafenib administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib:

Grad 1 sau grad 2 (tolerabil) - Continuați și monitorizați tratamentul conform indicațiilor clinice.

Grad 2 (intolerabil) sau grad 3 - Întrerupeți tratamentul până la gradul de toxicitate 0-1 și reduceți cu un nivel doza la reluarea acestuia.

Grad 4 - Opriți definitiv sau întrerupeți terapia până gradul de toxicitate ajunge la 0-1 și reduceți doza cu un nivel la reluarea acestuia.

Reducerea dozei de dabrafenib administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib:

Doza inițială - 150 mg de două ori pe zi

Prima reducere a dozei - 100 mg de două ori pe zi

A doua reducere a dozei - 75 mg de două ori pe zi

A treia reducere a dozei - 50 mg de două ori pe zi

Reducerea dozei de trametinib administrat în asociere cu dabrafenib

Doza inițială - 2 mg o dată pe zi

Prima reducere a dozei - 1.5 mg o dată pe zi

A doua reducere a dozei - 1 mg o dată pe zi

A treia reducere a dozei - 1 mg o dată pe zi

V. Monitorizarea tratamentului:

- Examen imagistic – examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8-12 săptămâni) și / sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).
- Examen ORL periodic (alături de evaluarea imagistică pentru surprinderea precoce a unui eventual al 2-lea cancer; în același scop, examen ginecologic și urologic, la inițierea tratamentului, la finalizarea acestuia sau ori de câte ori se impune din punct de vedere clinic)
- Pacienții trebuie monitorizați timp de minim 6 luni după finalizarea tratamentului, deoarece o a 2-a neoplazie malignă poate apărea atât în timpul cât și după oprirea terapiei.

VI. Efecte secundare care impun întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului și / sau modificarea dozelor

Carcinom cutanat cu celule scuamoase (cuSCC) - soluția terapeutică este excizia dermatologică și continuarea tratamentului cu dabrafenib cu / fără trametinib, fără ajustarea dozei.

Melanom primar, nou apărut - aceste cazuri pot fi tratate prin excizie și nu necesită modificarea tratamentului.

O alta neoplazie malignă / recurentă non-cutanată – pe parcursul tratamentului cu inhibitori BRAF poate să apară o a 2-a neoplazie: leucemie mielomonocitară cronică sau SCC non-cutanat al capului și al gâtului; în timpul tratamentului cu dabrafenib în monoterapie pot să apară: adenocarcinom pancreatic, adenocarcinom al căilor biliare; în timpul tratamentului cu dabrafenib asociat cu trametinib pot să apară: cancer colorectal, cancer pancreatic. Datorită acestor riscuri este necesară o evaluare atentă, periodică, prin examen ORL, examen CT al toracelui și abdomenului. Examen urologic sau ginecologic trebuie efectuate la inițierea și la finalizarea tratamentului sau atunci când este indicat clinic. Diagnosticarea unei a 2-a neoplazii cu mutație BRAF, impune întreruperea dabrafenib. Nu este necesară modificarea dozei de trametinib când acesta este administrat în asociere cu dabrafenib.

Hemoragie - evenimente hemoragice, inclusiv evenimente hemoragice majore și hemoragii letale, au avut loc la pacienții cărora li s-a administrat asocierea de dabrafenib cu trametinib.

Afectare vizuală - uveită, iridociclită și irită la pacienții tratați cu dabrafenib în monoterapie și în asociere cu trametinib. Nu sunt necesare modificări ale dozei atâta timp cât terapiile locale eficiente pot controla inflamația oftalmică. Dacă uveita nu răspunde terapiei locale oftalmice, se întrerupe administrarea dabrafenib până la rezolvarea inflamației oftalmice, apoi se reia administrarea dabrafenib la o doză redusă cu un nivel. Nu este necesară modificarea dozei de trametinib când acesta este administrat în asociere cu dabrafenib după stabilirea diagnosticului de uveită.

Pirexie - a fost raportată febră în studiile clinice efectuate cu dabrafenib administrat în monoterapie și în asociere cu trametinib. Pacienții cu evenimente febrile

neinfecțioase grave au răspuns bine la întreruperea dozei și/sau scăderea dozei și la tratamentul de susținere. Nu este necesară modificarea dozei de trametinib când acesta este administrat în asociere cu dabrafenib.

Scădere FEVS/Insuficiență ventriculară stângă - s-a raportat că dabrafenib în asociere cu trametinib scade FEVS. Este un efect secundar cauzat de trametinib exclusiv. Nu este necesară modificarea dozei de dabrafenib când acesta este administrat în asociere cu trametinib.

Insuficiență renală - dacă creatinina este crescută, tratamentul cu dabrafenib trebuie să fie întrerupt după caz. Dabrafenib nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală (creatinină >1,5 x LSN), prin urmare, se recomandă prudență în acest context.

Evenimente hepatice - se recomandă ca pacienților care primesc tratamentul cu trametinib să li se monitorizeze funcțiile hepatice la fiecare patru săptămâni timp de 6 luni după începerea tratamentului cu trametinib.

Boală pulmonară interstițială (BPI)/Pneumonită - dacă este administrat în asociere cu trametinib atunci tratamentul cu dabrafenib poate fi continuat la aceeași doză.

Erupții cutanate tranzitorii - nu este necesară modificarea dozei de dabrafenib sau trametinib.

Rabdomioliză - nu este necesară modificarea dozei de dabrafenib

Pancreatită - pancreatita a fost raportată la un procent mai mic de 1% din subiecții tratați cu dabrafenib în monoterapie și în asociere cu trametinib. În cazul unor dureri abdominale inexplicabile, acestea trebuie să fie investigate imediat prin teste care să includă măsurarea amilazei și a lipazei serice. Pacienții trebuie atent monitorizați după reluarea tratamentului cu dabrafenib în urma unui episod de pancreatită.

Tromboză venoasă profundă (TVP)/Embolie pulmonară (EP) - dacă pacienții prezintă simptome ale emboliei pulmonare sau tromboză venoasă profundă (dispnee, durere toracică sau umflare a brațelor sau picioarelor), trebuie să solicite imediat asistență medicală. Se va întrerupe definitiv administrarea trametinib și dabrafenib în cazul apariției emboliei pulmonare care poate fi letală.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- **Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absenta beneficiului clinic.**
- **Toxicitate semnificativă** care impune întreruperea definitivă a tratamentului cu dabrafenib asociat sau nu cu trametinib.
- Decizia medicului sau a pacientului

VIII. Prescriptori

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați

DCI: PONATINIB

I. Indicații terapeutice

- Pacienți cu leucemie mieloidă cronică (LMC) în fază cronică, în fază accelerată sau în fază blastică, care prezintă rezistență la dasatinib sau nilotinib, care prezintă intoleranță la dasatinib sau nilotinib și pentru care tratamentul ulterior cu imatinib nu este adecvat din punct de vedere clinic, sau care prezintă mutația T315I
- Pacienți cu leucemie limfoblastică acută cu cromozom Philadelphia pozitiv (LLA Ph+), care prezintă rezistență la dasatinib, care prezintă intoleranță la dasatinib și pentru care tratamentul ulterior cu imatinib nu este adecvat din punct de vedere clinic, sau care prezintă mutația T315I.

II. Criterii de includere în tratament

- Adulți cu **Leucemie mieloidă cronică sau limfoblastica acută**, care nu mai prezintă efecte benefice în urma tratamentului cu alte medicamente sau care prezintă o anumită mutație genetică denumită mutație T315I:
 - leucemie mieloidă cronică (LMC)
 - leucemie limfoblastică acută cu cromozom Philadelphia pozitiv (LLA Ph+)

III. Criterii de excludere

- copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani
- alergii la ponatinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament
- gravide – decât dacă este absolut necesar, datorita riscurilor asupra fătului (femeile trebuie să folosească metode de contracepție eficace pentru a evita o posibilă sarcină, iar bărbaților li se va recomanda să nu procreze pe parcursul tratamentului)

IV. Tratament

Doze

- doza inițială recomandată de ponatinib este de 45 mg o dată pe zi (sunt disponibile comprimate filmate de 45 mg)
- trebuie avută în vedere reducerea dozei de ponatinib la 15 mg la pacienții cu LMC-fază cronică care au obținut un răspuns citogenetic major.
- doza omisă nu se reia, tratamentul continuă în ziua următoare, cu doza uzuală zilnică
- în timpul tratamentului se poate utiliza suport hematologic, cum sunt transfuziile de trombocite și factorii de creștere hematopoietici
- tratamentul trebuie continuat atâta timp cât pacientul nu prezintă semne de progresie a bolii sau efecte toxice inacceptabile

Ajustări ale dozei:

Pentru abordarea terapeutică a efectelor toxice hematologice și non-hematologice trebuie avute în vedere modificările dozei sau întreruperea administrării:

- pentru pacienții cu reacții adverse atenuate în severitate, se reia administrarea ponatinib cu creșterea treptată a dozei până la nivelul dozei zilnice utilizate inițial, conform indicațiilor clinice.
- când valorile lipazei sunt crescute poate fi necesară întreruperea tratamentului sau scăderea dozei:
 - o creșterea asimptomatică de gradul 3 sau 4 a concentrațiilor plasmatice ale lipazei/amilazei ($> 2,0$ ori) când doza de ponatinib este de 45mg, se întrerupe tratamentul și se reia tratamentul cu doza de 30 mg după recuperare la \leq Gradul 1;
 - o Pancreatită de gradul 3: Apariție la doza de 45 mg: se întrerupe tratamentul cu ponatinib și se reia tratamentul cu doza de 30 mg după recuperare la $<$ Gradul 2;
 - o Pancreatită de gradul 4: se oprește administrarea ponatinib.
- când număr absolut de neutrofile (NAN) $< 1,0 \times 10^9/l$ sau trombocite $< 50 \times 10^9/l$ sunt necesare modificări ale dozei de ponatinib:
 - o prima apariție: se întrerupe tratamentul cu ponatinib și se reia tratamentul cu doza inițială de 45 mg după refacerea NAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ și trombocite $\geq 75 \times 10^9/l$
 - o a doua apariție: se întrerupe tratamentul cu ponatinib și se reia tratamentul cu doza de 30 mg după refacerea NAN $\geq 1,5 \times 10^9/L$ și trombocite $\geq 75 \times 10^9/L$
 - o a treia apariție: se întrerupe tratamentul cu ponatinib și se reia tratamentul cu doza de 15 mg după refacerea NAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ și trombocite $\geq 75 \times 10^9/l$
- în cazul reacțiilor adverse severe, tratamentul trebuie întrerupt (pentru pacienții ale căror reacții adverse se rezolvă sau se atenuează în severitate, se poate relua administrarea ponatinib și se poate avea în vedere creșterea treptată a dozei până la revenirea la nivelul dozei zilnice utilizate înainte de apariția reacției adverse, conform indicațiilor clinice).
- afectarea funcției hepatice: (creștere a transaminazelor hepatice > 3 ori valoarea normală; toxicitate hepatică de gradul 2, persistentă - mai mult de 7 zile; toxicitate hepatică de gradul 3 sau mai mare) - este recomandată modificarea dozei de ponatinib
 - o apariție la doza de 45 mg: se întrerupe tratamentul cu ponatinib și se monitorizează funcția hepatică. Se reia tratamentul cu ponatinib cu doza de 30 mg după recuperare la \leq Gradul 1 ($< 3 \times$ limita superioară a valorilor normale pentru laborator) sau după recuperare la gradul anterior tratamentului
 - o apariție la doza de 30 mg: Se întrerupe tratamentul cu ponatinib și se reia cu doza de 15 mg după recuperare la \leq Gradul 1 sau după recuperare la gradul anterior tratamentului
 - o apariție la doza de 15 mg: se oprește administrarea ponatinib

- creșterea AST sau ALT $\geq 3 \times$ VN concomitent cu creșterea bilirubinei $> 2 \times$ VN și a fosfatazei alcaline $< 2 \times$ VN: se oprește administrarea ponatinib

V. Monitorizarea tratamentului

▪ **înaintea începerii tratamentului**

- evaluarea funcției cardiace și vasculare.
- hemoleucogramă completă
- lipaza.
- markerii virali (Ag HBs)
- evaluarea funcției hepatice: AST, ALT, Bilirubina totală.

▪ **periodic**

- hemoleucograma completă (primele 3 luni de la începerea tratamentului, aceasta va fi repetată la intervale de 2 săptămâni). Apoi, se va efectua lunar sau conform indicațiilor medicului.
- lipaza - la intervale de 2 săptămâni în primele 2 luni și apoi periodic
- status-ul cardiovascular

Definirea răspunsului la tratament și monitorizarea se face conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente.

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Ponatinib

- hipersensibilitate la ponatinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament
- în cazul în care nu se produce un răspuns hematologic complet după 3 luni (90 de zile), trebuie avută în vedere întreruperea ponatinibului
- reacții adverse severe (pancreatita grad 4; insuficiența hepatică severă; ocluzie vasculară, etc.)
- în cazul în care nu se produce un răspuns hematologic complet după 3 luni (90 de zile), trebuie avută în vedere întreruperea ponatinibului
- eșecul terapeutic este definit conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente.

VII. Prescriptori: Inițierea se face de către medicii din specialitatea hematologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog.

DCI: IBRUTINIBUM

DEFINITIA AFECTIUNII:

- Leucemie limfatică cronică (LLC) și
- limfom non-hodgkin cu celule de manta (LCM) recidivant sau refractar.

CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

- a) pacienți **adulți** (peste 18 ani) cu **LLC** - în **monoterapie**, ca tratament de **primă linie**
- b) pacienți **adulți** (peste 18 ani) cu **LLC** care au primit anterior cel puțin o linie de tratament - în **monoterapie**
- c) pacienții **adulți** (peste 18 ani) cu **LCM** care **nu au răspuns** sau **au recăzut** după tratamentul administrat anterior - în **monoterapie**
- d) **boala activă: minim 1 criteriu** IWCLL 2008 indeplinit
- e) **diagnostic confirmat** de LLC/ sau LCM (prin **imunofenotipare** prin citometrie în flux sau examen histopatologic cu **imunohistochimie**)

CRITERII DE EXCLUDERE

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- sarcina
- Insuficiența hepatică severă clasa Child Pugh C

TRATAMENT

Doze

1. Pentru **LLC** doza de ibrutinib recomandată este de **420mg (3 capsule de 140mg) odata pe zi**, administrate oral
2. Pentru **LCM** doza de ibrutinib recomandată este de **560mg (4caps de 140mg) odata pe zi**, administrate oral

Mod de administrare

Ibrutinibul trebuie administrat oral odata pe zi cu un pahar cu apă la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Capsulele se înghit întregi, nu se deschid, nu se sparg, nu se mestecă. Se pot lua înainte sau după masă.

Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- sarcina
- La pacienții tratați cu IBRUTINIB este **contraindicată utilizarea preparatelor pe bază de plante ce conțin sunătoare.**

Ajustarea dozelor

- tratamentul cu ibrutinib trebuie **intrerupt** pentru oricare **toxicitate non-hematologica grd ≥ 3 , neutropenie grd ≥ 3 cu infectie sau febra sau toxicitate hematologica grd.4**. Dupa rezolvarea completa sau reducerea toxicitatii la grd1, tratamentul se reia cu aceeaasi doza. Daca toxicitatea reapare, la reluarea tratamentului doza se reduce cu 1caps(140mg)/zi; daca este nevoie, doza zilnica se mai poate reduce cu o capsula/zi.
- dacă toxicitatea persista sau reapare dupa 2 reduceri de doza, se renunta la tratamentul cu ibrutinib.
- pentru pacienții vârstnici nu este necesară ajustarea dozei.
- insuficiența renală - nu este necesara ajustarea dozei la pacienții cu insuficienta renala. La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) IBRUTINIB se va administra numai dacă beneficiile depășesc riscurile, iar pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru semne de toxicitate.
- insuficiența hepatică - la pacienții cu functia hepatica afectata usor sau moderat (Child- Pugh cls A și B) doza recomandata este de 280 mg, respectiv 140 mg, cu monitorizarea semnelor de toxicitate. Nu este recomandata administrarea ibrutinib la pacienții cu disfunctie hepatica severa.
- **Interacțiuni medicamentoase** - Medicamentele care au un mecanism de actiune care inhiba puternic sau moderat CYP3A potenteaza actiunea ibrutinib și trebuie evitate. Daca este absolut necesara folosirea unui asemenea medicament se recomanda intreruperea temporara a ibrutinib sau reducerea dozei la 140 mg (1caps)/zi cu monitorizare atenta. Nu este necesara ajustarea dozei cand se asociaza cu medicamente care inhiba usor CYP3A.

Perioada de tratament.

Tratamentul va fi administrat atata timp cat se observa un beneficiu clinic sau până la aparitia unei toxicitati inacceptabile.

MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (PARAMETRII CLINICO-PARACLINICI SI PERIODICITATE)

Se recomanda monitorizarea atenta pentru orice semne sau simptome de toxicitate hematologica (febra și infectii, sangerare, sdr. de leucostaza) sau non-hematologica.

Se recomanda controlul lunar sau la nevoie mai frecvent, al hemogramei, functiei hepatice, renale, electrolitilor; efectuarea initial si apoi monitorizare periodica (la aprecierea medicului) a EKG (pentru estimarea intervalului QT)..

Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția febrei, neutropeniei și infecțiilor și trebuie instituită terapia antiinfecțioasă adecvată, după caz.

Se va monitoriza lunar hemoleucograma completă - citopenie.

La pacienții cu factori de risc cardiac, hipertensiune arterial, infecții acute și antecedente de fibrilație atrială se recomandă monitorizarea clinică periodică a pacienților pentru fibrilație atrială. Pacienții care dezvoltă simptome de aritmii sau dispnee nou instalată trebuie evaluați clinic și ECG.

Se recomandă monitorizarea cu atenție a pacienților care prezintă volum tumoral crescut înainte de tratament și luarea măsurilor corespunzătoare pentru sindromul de liză tumorală.

Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția cancerului cutanat de tip non-melanom.

Monitorizare pentru simptome pulmonare sugestive de boala pulmonară interstitală.

CRITERII DE EVALUARE A RASPUNSULUI LA TRATAMENT

Eficiența tratamentului cu ibrutinib în LLC și LCM se apreciază după:

- criterii hematologice: dispariția/reducerea limfocitozei din măduva/sânge periferic, corectarea anemiei și trombopeniei- și
- clinic: reducerea/dispariția adenopatiilor periferice și organomegaliilor, a semnelor generale.

CRITERII DE INTRERUPERE A TRATAMENTULUI

Tratamentul cu ibrutinib se intrerupe:

- când apare progresia bolii sub tratament și se pierde beneficiul clinic;
- când apare toxicitate inacceptabilă sau toxicitatea persistă după două scăderi succesive de doză;
- când pacientul necesită obligatoriu tratament cu unul din medicamentele incompatibile cu administrarea ibrutinib;
- sarcina.

PARTICULARITĂȚI

- **Limfocitoza** ca efect farmacodinamic
 - o după inițierea tratamentului, la aproximativ trei sferturi dintre pacienții cu LLC tratați cu IBRUTINIB, s-a observat o creștere reversibilă a numărului de limfocite (de exemplu o creștere de $\geq 50\%$ față de valoarea inițială și un număr absolut $> 5000/\text{mcl}$), deseori asociată cu reducerea limfadenopatiei.
 - o această limfocitoză observată reprezintă un efect farmacodinamic și NU trebuie considerată boală progresivă, în absența altor constatări clinice.
 - o apare de obicei în primele câteva săptămâni de tratament cu IBRUTINIB (durata mediană de timp 1,1 săptămâni) și de obicei dispare într-un interval median de timp de 18,7 săptămâni la pacienții cu LLC.

ATENȚIONARI ȘI PRECAUTII SPECIALE.

- IBRUTINIB **nu trebuie administrat cu suc de grepfrut sau portocale de Sevilla.**
- **Warfarina sau alți antagoniști ai vitaminei K nu** trebuie administrați concomitent cu IBRUTINIB. Trebuie evitate suplimentele cum ar fi **uleiul de pește** și **preparatele cu vitamina E.**
- Tratamentul cu IBRUTINIB **trebuie întrerupt pentru un interval minim de 3-7 zile pre- și post-operator** în funcție de tipul intervenției chirurgicale și riscul de sângerare.
- În caz de **leucostază** trebuie luată în considerare întreruperea temporară a tratamentului cu IBRUTINIB.
- În prezenta semnelor de boala pulmonară interstitală (BPI) se întrerupe tratamentul cu ibrutinib și se administrează tratament specific; dacă simptomatologia persistă se vor lua în considerare riscurile și beneficiile tratamentului cu ibrutinib și în cazul continuării tratamentului se vor respecta ghidurile de modificare a dozelor.
- La pacienții cu fibrilație atrială cu risc crescut de evenimente tromboembolice la care alternativele terapeutice pentru ibrutinib nu sunt adecvate se va avea în vedere administrarea unui tratament anticoagulant strict controlat.
- La pacienții cu fibrilație atrială preexistentă ce necesită terapie anticoagulantă se vor lua în considerare alternative terapeutice la ibrutinib.
- La pacienții cu risc de scurtare suplimentară a intervalului QT (ex: sindrom de QT scurt congenital sau existent acestui sindrom în antecedentele familiale) prescrierea ibrutinib trebuie făcută cu multă precauție și monitorizare atentă
- În timpul tratamentului cu ibrutinib femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze mijloace de contracepție
- alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu ibrutinib

PRESCRIPTORI

- Medici specialiști hematologi (sau, după caz, specialiști de oncologie medicală, dacă în județ nu există hematologi).
- Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog, sau oncolog

DCI: OSIMERTINIB

Definiția afecțiunii - Tratamentul cancerului pulmonar non-microcelular

I. Indicații: Osimertinib este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer bronho-pulmonar altul decât cu celule mici (NSCLC) local avansat sau metastazat, cu mutație pozitivă T790M a receptorului pentru factorul de creștere epidermal (EGFR).

II. Criterii de includere:

- a) vârstă peste 18 ani
- b) status de performanță ECOG 0-2
- c) pacienți cu cancer bronho-pulmonar, altul decât cu celule mici, local avansat sau metastazat și cu mutație pozitivă T790M a EGFR
- e) prezenta mutației pozitive T790M a receptorului pentru factorul de creștere epidermal (EGFR) - din ADN tumoral extras dintr-o probă de țesut sau ADN tumoral circulant (ADNtc) obținut din plasmă. Dacă se utilizează testarea ADNtc, cu o probă din plasmă și rezultatul este negativ, se recomandă ori de câte ori este posibil repetarea cu un test tisular, deoarece există posibilitatea apariției rezultatelor fals negative la testele cu probă din plasmă

III. Criterii de excludere/întrerupere:

- a) Insuficiența hepatică severă: siguranța și eficacitatea acestui medicament nu au fost stabilite la pacienți cu insuficiență hepatică severă. Până când vor fi disponibile date suplimentare, utilizarea la pacienții cu insuficiență hepatică severă nu este recomandată
- b) Boală interstițială pulmonară/pneumonită
- c) Interval QTc mai mare de 500 msec pe cel puțin 2 trasee ECG diferite: întreruperea tratamentului cu Osimertinib până când intervalul QTc este mai mic de 481 msec sau până la revenirea la valoarea inițială, dacă aceasta este mai mare sau egală cu 481 msec, apoi reluare cu o doză mai mică (40 mg)
- d) Prelungirea intervalului QTc cu semne/simptome de aritmie gravă
- e) Pacienții care prezintă interval QTc prelungit în asociere cu oricare dintre următoarele: torsada vârfurilor, tahicardie ventriculară polimorfă, semne/simptome de aritmie gravă
- f) Pacienți cu sindrom congenital de QT prelungit
- g) Sarcina/alăptarea
- h) Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți

IV. Durata tratamentului: până la progresia bolii sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

V. TRATAMENT

Doza recomandată este de 80 mg osimertinib o dată pe zi.

Dacă este omisă o doză de Osimertinib, doza trebuie administrată cât mai curând, numai dacă următoarea doză nu va fi administrată în următoarele 12 ore.

Osimertinib poate fi administrat cu sau fără alimente la aceeași oră în fiecare zi.

Acest medicament este pentru administrare orală. Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă și nu trebuie sfărâmate, divizate sau mestecate.

Ajustarea dozelor

Întreruperea administrării și/sau reducerea dozelor ar putea fi necesare în funcție de parametrii individuali de siguranță și tolerabilitate. Dacă este necesară reducerea dozei, atunci doza trebuie redusă la 40 mg o dată pe zi.

Grupe speciale de pacienți

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă, greutate corporală, sex, rasă și statutul de fumător.

VI. Monitorizare:

Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode clinice, imagistice (CT sau RMN sau PET).

VII.Prescriptori: Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

DCI: Afiberceptum

I. Definiția afecțiunii – Cancer colorectal metastatic

Tratamentul cu Afiberceptum este indicat în tratamentul pacienților adulți cu cancer colorectal metastatic (CCRm): în asociere cu chimioterapia cu irinotecan/5- fluorouracil/acid folinic (FOLFIRI) la adulții cu CCRm rezistent sau care a progresat după o schemă de tratament pe bază de oxaliplatină.

Stadializare - Cancer colorectal metastatic – stadiul IV conform clasificării TNM

II. Criterii de includere:

1. diagnostic de adenocarcinom la nivelul colonului sau rectului (determinat histologic sau citologic),
2. boală metastatică care nu poate beneficia de un tratament potential curativ (chirurgical)
3. pacienți care au urmat un singur regim chimioterapic (pe bază de oxaliplatină) pentru patologia metastatică, în timpul sau în urma căruia s-a înregistrat progresia bolii; pacienți tratați anterior cu chimioterapie adjuvantă pe bază de oxaliplatină și care au prezentat evoluție a bolii în timpul sau în decursul a 6 luni de la finalizarea chimioterapiei adjuvante,

III. Criterii de excludere:

- 1.. tratament anterior cu irinotecan,
2. intervenția chirurgicală majoră în ultimele 28 de zile
3. vârstă sub 18 ani,
4. metastaze cerebrale,
5. infarct miocardic, angină pectorală severă/instabilă, grefă coronariană periferică/by-pass coronarian, AVC, atac ischemic tranzitor, ICC clasa III sau IV NYHA, în ultimele 6 luni,
6. infecție HIV/SIDA,
7. proteinurie > 500mg/24h,
8. hipertensiune necontrolată (grad ≥ 2 conform NCI CTCAE v.3),
9. hemoragie severă,
10. tromboză venoasă profundă sau evenimente tromboembolice în ultima lună necontrolate terapeutic,
11. coagulopatie (INR >1,5 în lipsa terapiei cu antagonist de vitamină K),
12. pacienți care urmează tratament anticoagulant cu doze variabile de warfarină și/sau INR>3.
13. răni greu vindecabile sau fracturi neconsolidate

14. deficit de dihidropirimidin dehidrogenază (DPD),
15. afecțiuni ale intestinului subțire sau colonului (enteropatie, diaree cronică, obstrucție intestinală),
16. funcția deficitară a măduvei spinării: neutrofile $< 1,5 \times 10^9/L$, trombocite $< 100 \times 10^9/L$, hemoglobină $< 9,0 \text{ g/dL}$,
17. creatinină serică $> 1,5 \times \text{LSN}$ (limita superioară a valorii normale); clearance-ul creatininei $< 60 \text{ ml/min}$ (pentru valoarea creatininei $1,0-1,5 \times \text{LSN}$),
18. probe hepatice: bilirubină totală $> 1,5 \times \text{LSN}$ pentru pacienții fără metastaze, transaminaze și fosfataza alcalină $> 3 \times \text{LSN}$ dacă nu prezintă metastaze ($> 5 \times \text{LSN}$ dacă există metastaze), sindrom Gilbert,
19. sarcină, alăptare,
20. tratament cu agenți anticonvulsivanti inductori CYP3A4 (fenitoină, fenobarbital, carbamazepină) care nu a fost întrerupt după 7 zile,.

Atenționări:

Au fost raportate:

- risc crescut de hemoragie (inclusiv evenimente hemoragice severe, uneori letale),
- perforație GI (gastrointestinală) cu risc letal,
- formarea de fistule cu localizare GI și non-GI,
- risc crescut de HTA grad 3-4,
- evenimente trombotice arteriale (ETA),
- evenimente tromboembolice venoase (ETV, embolie pulmonară),
- proteinurie severă, sindrom nefrotic și microangiopatie trombotică,
- neutropenie și complicații (neutropenie febrile sau infecție neutropenică),
- diaree severă,
- reacții de hipersensibilitate severă (bronhospasm, dispnee, angioedem și anafilaxie),
- potențial de compromitere a cicatrizării plăgilor (dehiscență a leziunilor, scurgeri la nivelul liniei de anastomoză), Se va opri administrarea acestui medicament cu cel puțin 4 săptămâni înainte de data planificată pentru intervenția chirurgicală și nu se va relua cel puțin 4 săptămâni după intervenția chirurgicală majoră, până la vindecarea completă a plăgii.
- osteonecroză de maxilar,
- sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR),

Contraindicații: Hipersensibilitate la aflibercept sau la oricare dintre excipienții.

IV. Tratament: Doza recomandată și mod de administrare:

Doza recomandată de aflibercept este de 4 mg/kg , administrată sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră, urmată de schema de tratament FOLFIRI. Acesta este considerat un ciclu de tratament.

Schema de tratament FOLFIRI care trebuie utilizată este:

- irinotecan 180 mg/m^2 în perfuzie iv cu durata de 90 minute
- acid folinic (amestec racemic) 400 mg/m^2 în perfuzie iv cu durata de 2 ore, administrate în același timp în ziua 1, utilizând o linie de perfuzie în „Y”,
- 5-fluorouracil (5-FU) 400 mg/m^2 în bolus iv,
- 5-FU în doză de 2400 mg/m^2 perfuzie iv continuă cu durata de 46 de ore. Ciclul de tratament se repetă la intervale de 2 săptămâni.

Pacienții vârstnici (≥ 65 ani): La persoanele vârstnice nu sunt necesare ajustări ale dozei.

Insuficiență renală: Nu există studii oficiale efectuate cu aflibercept la pacienți cu insuficiență renală. În insuficiența renală ușoară până la moderată, datele clinice sugerează faptul că nu sunt necesare modificări ale dozei inițiale. La pacienții cu insuficiență renală severă există date foarte limitate; prin urmare, acești pacienți trebuie tratați cu precauție.

Insuficiență hepatică: Nu există studii oficiale efectuate la pacienți cu insuficiență hepatică. În insuficiența hepatică ușoară până la moderată, datele clinice sugerează că nu sunt necesare modificări ale dozei de aflibercept. La pacienții cu insuficiență hepatică severă nu există date privind administrarea afliberceptului.

Modificări ale dozei

Tratamentul trebuie întrerupt în caz de (la latitudinea medicului curant):

1. hemoragie severă,
2. perforație GI,
3. formare de fistule,
4. HTA necontrolată, crize hipertensive, encefalopatie hipertensivă,
5. ETA (eveniment tromboembolic arterial),
6. ETV (eveniment tromboembolic venos) grad 4 (inclusiv embolie pulmonară),
7. sindrom nefrotic sau MAT (microangiopatie trombotică),
8. reacții severe de hipersensibilitate,
9. compromiterea cicatrizării plăgilor care necesită intervenție medicală,
10. SEPR (cunoscut și ca sindrom de leucoencefalopatie posterioară reversibilă-SLPR).

Întreruperea temporară a tratamentului se recomandă în următoarele situații:

1. cu cel puțin 4 săptămâni înainte de o intervenție chirurgicală elective
2. neutropenie sau trombocitopenie – până când nr. neutrofilelor $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ sau nr. trombocitelor $\geq 75 \times 10^9/\text{l}$;
3. neutropenie febrilă sau sepsis neutropenic – întreruperea tratamentului și ulterior reducerea dozei de irinotecan cu 15-20%; în caz de recurență se scade doza de 5-FU cu 20%; poate fi scăzută și doza de aflibercept la 2 mg/kg ; poate fi utilizat factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (G-CSF)
4. reacții de hipersensibilitate ușoare, moderate, severe - întreruperea tratamentului și utilizarea medicamentului adecvat,
5. hipertensiune arterială- întreruperea tratamentului, reducerea dozei la 2 mg/kg ,
6. proteinuria – întreruperea tratamentului până când proteinuria $< 2 \text{ g}$ pe 24 ore; ulterior se reduce doza,
7. stomatită severă și sindrom eritrodizetic palmo-plantar – întreruperea și

- reducerea dozei de 5-FU cu 20%,
8. diaree severă - reducerea dozei de irinotecan cu 15-20%; dacă reapare diareea, se reduc dozele de 5-FU cu 20%; se pot utiliza antidiareice și tratamentul poate fi întrerupt.

Perioada de tratament. Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau apariția unei toxicități inacceptabile.

V. Monitorizarea tratamentului

1. imagistic - evaluarea prin ex CT / RMN;
2. înainte de inițierea tratamentului și înainte de fiecare ciclu – hemograma completă, funcția renală, proteinuria și creatinina serică;
3. periodic sau ori de câte ori este clinic indicat pentru depistarea:
 - simptomelor de sângerare GI și alte tipuri de sângerări severe,
 - disfuncției hepatice (AST, ALT, bilirubină),
 - TA și EKG (interval QTc),
 - fistulelor,
 - evenimentelor venoase și arteriale embolice și trombotice,
 - apariția reacțiilor de hipersensibilitate,
 - depistarea simptomelor de diaree și deshidratare.

VI. Prescriptori

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală.

DCI CARFILZOMIBUM

I. DEFINITIA AFECTIUNII:

- Mielomul multiplu (MM)

II.CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC

- În combinație cu dexametazona, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu la care s-a administrat anterior cel puțin o linie terapeutică.

III.CRITERII DE EXCLUDERE

- hipersensibilitatea la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- sarcină și alaptarea

IV.DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE:

DOZA DE ADMINISTRAT

- se calculează pe suprafața corporeală până la maxim $2,2 \text{ m}^2$;
- pacienții cu o suprafață corporală mai mare de $2,2 \text{ m}^2$ vor primi doza calculată pentru $2,2 \text{ m}^2$; nu se ajustează doza pentru modificări ale greutateii mai mici sau egale cu 20%.

Carfilzomibum în combinație cu dexametazona

Un ciclul terapeutic are 28 zile.

Carfilzomib:

- PEV 30 minute, 2 zile consecutive în fiecare săptămână, pentru 3 săptămâni (ziua 1+2, 8+9, 15+16); urmează 12 zile pauză (ziua 17 – 28).
- Se începe cu o doză de 20 mg/m^2 (maxim = 44 mg) în ciclul 1, ziua 1+2; dacă este bine tolerat, doza se crește în ziua 8 a ciclului 1 la 56 mg/m^2 (maxim = 123 mg)
 - În ciclurile 2-13 de tratament, se administrează 56 mg/m^2 pentru fiecare din cele 6 administrări/ciclu

Dexametazona:

- 20 mg oral sau intravenos în zilele: 1+2, 8+9, 15+16, 22+23 ale ciclului de 28 zile.
- Trebuie administrată cu 30 minute – 4 ore înainte de carfilzomibum.

Tratamentul se continuă până la progresia bolii sau până când apar toxicități inacceptabile.

Tratament complementar:

- Profilaxie antivirală – pentru reducerea riscului reactivării herpes zoster

- Se recomanda profilaxia antitrombotica – dupa evaluarea riscurilor și în funcție de statusul pacientului
- Hidratare si monitorizare hidro-electrolitica
 - Hidratare adecvată înainte inițierii tratamentului, în special la pacienții cu risc crescut de sindrom de liza tumorală sau toxicitate renală.
 - Se recomandă hidratare atât oral (30 ml/kg/zi cu 48 ore înainte de ziua 1 din ciclul 1) cât și intravenos (250-500 ml de lichide adecvate înainte fiecărei doze din ciclul 1)
 - Se administrează suplimentar 250-500ml de lichide intravenoase , după necesități, după administrarea carfilzomibului în ciclul 1.
 - Hidratarea orală și/sau intravenoasă trebuie continuată, în funcție de necesități, în ciclurile subsecvente.
 - Toți pacienții se monitorizează pentru evitarea încărcării hidrice; volumul total al fluidelor administrate se ajustează în funcție de existența sau posibilitatea apariției insuficienței cardiace.
 - Nivelele potasiului seric trebuie monitorizate lunar, sau mai frecvent în funcție de:
 - datele clinice
 - nivelele măsurate înainte începerii tratamentului
 - terapia concomitentă utilizată
 - comorbidități

MODIFICARI DE DOZA.

Poate fi necesară **reducerea** sau **întreruperea** dozei, în funcție de gradul rectiilor adverse aparute pe parcursul terapiei hematologice sau nonhematologice.

Treptele de reducere a Carfilzomibum:

Regim	Doza de carfilzomib	Prima reducere de doza	A doua reducere de doza	A treia reducere de doza
Carfilzomibum + dexametazona	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²	27 mg/m ² ^a

Durata perfuziei cu carfilzomibum rămâne neschimbată pe perioada reducerii dozei.

a - Dacă simptomatologia nu se rezolvă, carfilzomibul se întrerupe.

V.MONITORIZARE:

- la inițierea terapiei și periodic (fie lunar, fie la aprecierea medicului):
 - criteriile IMWG de evaluare a bolii

- examen clinic
- electrocardiograma; consult cardio-vascular (daca se impune)
- hemoleucograma completa
- coagulograma
- probe hepatice (transaminaze, bilirubina)
- probe renale
- electroliti

PRECAUTII SI ATENTIONARI:

- afectiuni cardiace
 - pacientii cu semne/simptome de insuficienta cardiaca cls III/IV NYHA, cu istoric recent de infarct miocardic (in ultimele 4 luni), si pacientii cu angina sau aritmii necontrolate trebuiesc evaluati cardiologic inaintea inceperii tratamentului pentru optimizarea statusului (atentie particulara pe tensiunea arteriala si managementul lichidelor); ulterior, trebuiesc tratați cu grija, ramanand sub stricta observație .
 - riscul de insuficienta cardiaca este mai mare la pacientii peste 75 ani
 - se opreste carfilzomibum in cazul evenimentelor adverse gr 3 si 4 pana la recuperare; se reia cu o doza redusa in functie de evaluarea risc/beneficiu
- nu se poate exclude prelungirea intervalului QT
- tromboembolismul venos – pacientii cu risc sau cu antecedente trebuiesc atent monitorizati; tromboprofilaxie
- toxicitate hepatica si renala – evaluare initiala si monitorizare ulterioara a probelor hepatice si renala
- metode contraceptive pentru femeile la varsta fertila

REACTII ADVERSE:

- toxicitate cardiaca: insuficienta cardiaca; infarct miocardic; ischemie miocardica; hipertensiune arteriala
- toxicitate pulmonara: dispnee; hipertensiune pulmoara; infectii
- toxicitatea renala: insuficienta renala acuta
- toxicitate hepatica
- toxicitate hematologica: trombocitopenie si hemoragii
- evenimente tromboembolice venoase
- sindrom de liza tumorală
- reactii alergice legate de perfuzie

CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE

Definiția răspunsului terapeutic, elaborată de către Grupul Internațional de Lucru pentru Mielom în anul 2006 a fost modificată recent (Tabel nr.1):

Tabel nr. 1

Subcategorii de raspuns	Criterii de raspuns
CR molecular	CR plus ASO-PCR negative, sensibilitate 10^{-5}
CR imunofenotipic	CR strict plus Absenta PC cu aberatii fenotipice (clonale) la nivelul MO, dupa analiza unui numar total minim de 1 milion de celule medulare prin citometrie de flux multiparametric (cu >4 culori)
CR strict (sCR)	CR conform definitiei de mai jos plus Raport normal al FLC si Absenta PC clonale, evaluate prin imunohistochimie sau citometrie de flux cu 2-4 culori
CR	Rezultate negative la testul de imunofixare in ser si urina si Disparitia oricaror plasmocitoame de la nivelul tesuturilor moi si $\leq 5\%$ PC in MO
VGPR	Proteina M decelabila prin imunofixare in ser si urina, dar nu prin electroforeza sau Reducere de cel putin 90% a nivelurilor serice de protein M plus Protein M urinara < 100mg/24 ore
PR	Reducere \geq a proteinei M serice si reducerea proteinei M urinare din 24 ore cu $\geq 90\%$ sau pana la <200 mg in 24 ore. Daca proteina M serica si urinara nu sunt decelabile este necesara o reducere $\geq 50\%$ a diferentei dintre nivelurile FLC implicate si cele neimplicate, in locul criteriilor care reflecta statusul proteinei M. Daca proteina M serica si urinara nu sunt decelabile, iar testul lanturilor usoare libere este nedecelabil, o reducere $\geq 50\%$ a PC este necesara in locul proteinei M, daca procentul initial al PC din MO a fost $\geq 30\%$. Pe langa criteriile enumerate mai sus, este necesara o reducere $\geq 50\%$ a dimensiunilor plasmocitoamelor de la nivelul tesuturilor moi, daca acestea au fost initial prezente.

PC=plasmocite; MO=maduva osoasa; CR=raspuns complet; VGPR=raspuns partial foarte bun; PR=raspuns partial; ASO-PCR=reactia in lant a polimerazei, specifica anumitor alele; FLC=lanturi usoare libere.

VI. PRESCRIPTORI

- Medici specialisti hematologi
Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog.

DCI: OLAPARIBUM

I. Indicații: în monoterapie ca tratament de întreținere la paciente adulte cu carcinom ovarian seros epitelial de grad înalt recidivat cu mutație BRCA (germinală și/sau somatică), neoplazie de trompă uterină sau neoplazie peritoneală primară, sensibile la medicamente pe bază de platină, cu răspuns (complet sau parțial) la chimioterapie pe bază de platină.

II. Criterii de includere:

- a. vârstă peste 18 ani;
- b. ECOG 0-2;
- c. diagnostic de carcinom ovarian seros epitelial de grad înalt recidivat inclusiv neoplazie de trompă uterină și neoplazie peritoneală primară
- d. stadiile III sau IV de boala conform clasificarii FIGO
- e. mutația BRCA (germinală și/sau somatică) prezentă
- f. boală sensibilă la sărurile de platină (progresia bolii neoplazice la peste 6 luni de la intreruperea chimioterapiei)
- g. obținerea unui răspuns terapeutic (complet sau parțial) după administrarea ultimului regim chimioterapic pe bază de platină) – criteria RECIST sau GCIG (CA125)
- h. Probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță:
 - i. număr absolut neutrofile $\geq 1,5 \times 10^9/L$
 - ii. leucocite $> 3 \times 10^9/L$
 - iii. trombocite $\geq 100 \times 10^9/L$
 - iv. hemoglobină $\geq 9,0$ g/dL
 - v. AST and ALT $\leq 2,5$ x limita superioară a valorilor normale, iar în cazul prezenței metastazelor hepatice, AST and ALT $\leq 5,0$ x limita superioară a valorilor normale;
 - vi. bilirubina totală $\leq 1,5$ x limita superioară a valorilor normale
 - vii. creatinină serică $\leq 1,5$ x limita superioară a valorilor normale

III. Criterii de excludere/întrerupere:

- a. persistența toxicităților de grad ≥ 2 CTCAE induse de administrarea precedentă a terapiei anticanceroase (cu excepția alopeciei)
- b. sindrom mielodisplazic sau leucemie mieloidă acută
- c. tratament anterior cu inhibitori PARP
- d. efectuarea radioterapiei (cu excepția celei efectuate în scop paliativ), în ultimele 2 săptămâni
- e. metastaze cerebrale necontrolate terapeutic
- f. intervenție chirurgicală majoră în ultimele două săptămâni
- g. infarct miocardic acut, angină instabilă, aritmii ventriculare necontrolate, în ultimele 3 luni sau alte afecțiuni cardiace necontrolate
- h. administrarea de medicament cu metabolizare prin CYP3A4 (ex. antifungice, antivirale, anticonvulsivante, antiepilectice, tuberculostatice, etc.)

- i. hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți
- j. sarcină sau alăptare

IV. Durata tratamentului: până la progresie sau apariția de toxicități inacceptabile;

V. Forma de administrare:

400 mg (8 capsule a 50 mg) x 2/ zi p.o; la nevoie, doza se scade la 200 mg x 2/zi și ulterior la 100 mg x 2/zi

VI. Monitorizare:

- a. Imagistic prin examen CT / RMN
- b. hemoleucograma – lunar

VII. Situații particulare (analizate individual) în care beneficiul clinic al administrării medicamentului depășește riscul:

- a. utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici și moderați ai izoenzimei CYP3A
- b. insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei <50 ml/min) sau severă (clearance-ul creatininei <30 ml/min)
- c. status de performanță ECOG 2-4
- d. persistența toxicității hematologice cauzate de tratamentul citotoxic anterior (valorile hemoglobinei, trombocitelor și neutrofilelor de grad >1 CTCAE)
- e. paciente obeze (IMC >30 kg/m²) sau subponderale (IMC <18 kg/m²)

VIII. Prescriptori:

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.”

DCI: ACIDUM IBANDRONICUM

I. Indicații:

- ACIDUM IBANDRONICUM COMPR. FILM. 50 mg.

Prevenția afectării osoase (fracturi patologice, complicații osoase care necesită radioterapie sau intervenții chirurgicale) la pacienții cu cancer de sân și metastaze osoase.

- ACIDUM IBANDRONICUM conc. pt. sol. perf. 6 mg/6 ml.

Prevenția afectării osoase (fracturi patologice, complicații osoase care necesită radioterapie sau intervenții chirurgicale) la pacienții cu cancer de sân și metastaze osoase.

Tratamentul hipercalcemiei induse de tumoră cu sau fără metastaze osoase.

II. Doze și mod de administrare:

- 6 mg. în perfuzie de 250/500 ml. (NaCl 0,9% sau ser glucozat 0,5%) în 15 min.
- 50 mg p.o. zilnic.

Dozele administrate trebuie corelate cu nivelul calciului plasmatic.

Administrarea se efectuează la intervale de 4 săptămâni.

La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min) se reduce doza la 2 mg/h în volum de 500 ml.

III. Contraindicații:

- Hipocalcemia;
- la pacienții tratați cu bisfosfonați la care s-a raportat osteonecroză (mai ales la nivelul maxilarelor).

#M6

IV. Prescriptori:

Inițierea se face de către medicii din specialitățile oncologie medicală sau hematologie, după caz. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau hematolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

DCI: TRATAMENT IMUNOMODULATOR – SCLEROZA MULTIPLĂ

Scleroza multipla reprezinta cea mai invalidanta boala a adultului tanar, afectand un numar important de pacienti la varsta de maxima activitate socio-profesionala, avand deci implicatii socio-economice semnificative dar si **determinand** o alterare severa a calitatii vietii acestor pacienti. Singurul **tratament modificador al evolutiei bolii** eficient deocamdata aprobat la pacientii diagnosticati cu scleroza multipla, pe plan intern si international, este cel imunomodulator, pentru: sindromul clinic izolat (CIS), forma cu recurente si remisiuni si in stadiile initiale ale formei secundar progresive, precum si pentru recurente care pot sa apara in formele progresive de boala. Acest tip de tratament este unul de preventie secundara a invalidarii severe (fizice si mentale) la pacientii cu scleroza multipla intrucat in aceasta afectiune nu se cunoaste in prezent un tratament curativ.

Studiile cost-eficienta au evidentiat in mod clar faptul ca daca tratamentul imunomodulator este introdus cat mai aproape de momentul debutului clinic, de preferat in stadiul de “sindrom clinic izolat” (CIS) (cel putin pentru interferonul beta 1b, interferonul beta 1a - atat pentru forma cu administrare i.m., cat si s.c. - si pentru glatiramer acetat), **cheltuielile directe** dar mai ales **cheltuielile indirecte** (in primul rand cele legate de tratamentul cu imunomodulatoare modificate ale evolutiei bolii) sunt **semnificativ mai mici** decat daca tratamentul se initiaza in formele mai avansate de boala.

Criteriile de includere a pacientilor cu scleroza multipla in tratamentul imunomodulator

- Diagnostic de certitudine de SM (SM formă clinic definită conform criteriilor Mc Donald **2010**), forma recurent-remisivă sau formă secundar progresivă
- Sindromul clinic izolat (CIS) cu modificări IRM caracteristice de SM (ceea ce presupune excluderea altor afecțiuni care se pot manifesta asemănător clinic și imagistic)

Criterii de excludere a pacientilor din tratamentul imunomodulator sau contraindicații ale acestuia:

- Lipsa criteriilor de certitudine a diagnosticului de SM
- SM forma primar-progresivă
- Contraindicații determinate de comorbidități asociate:
 - tulburări psihiatrice, în special depresia medie sau severă⁽¹⁾
 - afecțiuni hematologice grave, afecțiuni hepatice grave, neoplazii, insuficiența renală severă, **alte afecțiuni cu risc vital sau de agravare, incompatibile cu medicamentele imunomodulatoare indicate, infecție HIV**
- Intoleranță la unul dintre medicamentele imunomodulatoare
- Contraindicații determinate de condiții fiziologice⁽²⁾:
 - sarcina în evoluție
 - alăptarea
- Imobilizare definitivă la pat (EDSS \geq 8)
- Refuzul pacientului de a accepta sau continua tratamentul

- Nerespectarea repetata de catre pacient a vizitelor obligatorii de monitorizare medicala

⁽¹⁾ In special pentru tratamentul imunomodulator care accentueaza depresia, de exemplu interferonul beta (cu variantele beta 1a sau 1b); acesti pacienti pot beneficia de tratament cu glatiramer acetat sau teriflunomida, sau natalizumab

⁽²⁾ In situatii speciale, in care se considera ca beneficiul pentru mama depaseste riscul pentru fat sau nou-nascut, glatiramerul acetat 20 mg ar putea fi administrat pe parcursul sarcinii si alaptarii, deoarece in conformitate cu RCP, nu au fost inregistrate date de toxicitate materno-fetala

Scheme terapeutice în tratamentul imunomodulator

Medicul curant poate alege ca prima solutie terapeutica, in functie de forma clinica de SM si complianta pacientului, urmatoarele medicamentele de linia I : Interferon beta 1a cu administrare I.M., Interferon 1a cu administrare S.C. (*cele doua forme de interferon 1a, sunt considerate doua DCI diferite datorita caracteristicilor lor diferite farmacokinetice*), Interferon beta 1b, Glatiramer acetat, **Teriflunomidum, sau in situatii particulare** (forme de boala foarte active sf. crieriilor clinice si IRM) **Natalizumab.**

Tratamentul inițiat este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie și nu dezvoltă reacții adverse sau esec terapeutic care să impună oprirea/schimbarea terapiei.

Evaluarea răspunsului la tratament se face prin:

- examen clinic o dată la 6 luni (sau ori de câte ori evoluția clinică o impune)
- evaluarea scorului EDSS anual (sau ori de câte ori evoluția clinică o impune)
- evidența anuală a numărului de recăderi clinice
- examen IRM cerebral anual (cel puțin în primii 2 ani de tratament, apoi ori de cate ori există argumente medicale care să justifice indicația)

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate recomanda continuarea, schimbarea sau intreruperea tratamentului administrat.

La pacientii tratati, cu evolutie favorabila stabila si fara reactii adverse, nu este recomandata oprirea tratamentului, aceasta putand precipita reactivarea bolii.

Intreruperea temporara a tratamentului

In conditiile unei sarcini programate, este necesara intreruperea tratamentului cu respectarea unor intervale de timp corespunzatoare farmacocineticii fiecarei molecule.

Interferonul beta (toate formele) si glatiramerul acetat (GA), pot fi administrate pana inainte cu cateva saptamani de momentul conceptiei sau in unele cazuri chiar pana in momentul conceptiei;

Pe langa intreruperea tratamentului, la pacientii cu teriflunomidum este necesara aplicarea unei proceduri de eliminare accelerata folosind colestiramina sau carbune activ, cel putin cu doua luni inainte de conceptie (v. protocolul specific, elaborat de catre Comisia consultativa de Neurologie a Ministerului Sanatatii).

In cazul unei sarcini neplanificate, procedura trebuie initiata imediat.

Eșecul tratamentului imunomodulator constă în:

- **pacientul continua sa aiba aceeasi frecventa a recaderilor, ca inainte de initierea terapiei actuale;**

- **persistenta activitatii bolii pe imagistica IRM;**
- **agravare a dizabilitatii produse de boala sau a activitatii bolii (clinic si/ sau imagistic – IRM) sub tratament;**
- **agravarea treptata a dizabilitatii fara aparitia unui nou puseu, sau a unor semne imagistice (IRM) de activitate**
- **progresia continua a dizabilitatii timp de un an, in absenta puseelor si semnelor IRM care nu raspund la nici o medicatie imunomodulatoare**
- **reactii adverse severe**

În caz de esec a tratamentului imunomodulator se iau în considerare:

- **întreruperea tratamentului imunomodulator**
- **schimbarea medicamentului imunomodulator**
- **schimbarea cu un medicament de linia a IIa (natalizumab – *in conditiile listei de medicamente aprobate in prezent in Romania, deoarece pe plan international sunt aprobate si alte medicamente*) in urmatoarele situatii:**
 - **sub tratament pacientul face cel putin 1 recadere clinica iar examenul IRM cerebral si spinal evidentiaza cel putin 9 leziuni noi pe imaginile T2 sau cel putin 1 leziune hipercaptanta intr-un an**
 - **boala are o progresie continua sub tratament de linia I**
- **asocierea altor medicamente simptomatice**
- **asocierea corticoterapiei de scurtă durată**
- **administrarea unui medicament imunosupresor**

Clase de medicamente

Interferon beta 1b (medicamentele biologice corespunzatoare comercializate aprobate in Romania pentru acest DCI sunt identice ca indicatii, doze si mod de administrare)

Indicatii la initierea terapiei:

- **formele de *scleroza multipla cu recăderi si remisiuni* cu scor EDSS la initierea tratamentului intre 0-5,5**
- ***sindromul clinic izolat* (cu diagnostic de scleroza multipla confirmat conform criteriilor internationale McDonald revizuite in 2010)**
- **formele de *scleroza multipla secundar progresiva* cu scor EDSS de până la 6.5**

Doze si mod de administrare: 8 milioane UI/doza, 1 data la 2 zile, subcutanat
Interferon beta 1a cu administrare intramusculara

Indicatii la initierea terapiei:

- *formele de scleroza multipla cu recaderi si remisiuni* cu scor EDSS la initierea tratamentului intre 0-5,5
- *sindromul clinic izolat* (cu diagnostic de scleroza multipla confirmat conform criteriilor internationale McDonald revizuite in 2010)

Doze si mod de administrare: 30 micrograme/doza, 1 data pe saptamana, intramuscular

Observatii: prezinta uneori avantajul unei mai bune compliance datorita frecventei mai rare de administrare, ceea ce il recomanda in special in formele de inceput ale bolii la pacientii foarte tineri.

Interferon beta 1a cu administrare subcutanata

Indicatii la initierea terapiei:

- *formele de scleroza multipla cu recaderi si remisiuni* cu scor EDSS la initierea tratamentului intre 0-5,5
- *sindromul clinic izolat dupa primul puseu clinic de boala*
- *recaderile suprapuse uneia dintre formele cu evolutie progresiva*

Doze si mod de administrare:

- 44 micrograme/doza, de 3 ori pe saptamana, subcutanat.
- la pacientii intre 12 si 18 ani, se va administra doar in doza de 22 micrograme s.c. de 3 ori pe saptamana

Glatiramer acetat

Indicatii la initierea terapiei:

- *formele de scleroza multipla cu recaderi si remisiuni* cu scor EDSS la initierea tratamentului intre 0-5,5
- *sindromul clinic izolat*

Doze si mod de administrare (cu aceleasi indicatii pentru ambele forme, in functie de preferinta si toleranta pacientului):

- 20 mg/doza, o data pe zi, subcutanat
- **40 mg/doza, cu administrare s.c. 3 doze/saptamana. Ambele doze sunt utile deoarece unii pacienti prefera doza de 20mg datorita efectelor adverse mai reduse , in timp de doza de 40mg este preferata datorita modului mai rar de administrare.**

Observatii:

- Glatiramer acetat (GA) poate fi utilizat si pentru pacientii care sunt sub tratament cu interferon-beta la care eficacitatea acestuia incepe sa scada din diferite motive biologice si medicale.
- Se poate recomanda acest medicament preferential la pacientii la care exista semne clinice si imagistice de pierdere axonala si atrofie cerebrala secundara deoarece unele studii arata posibile efecte neuroprotectoare.

Teriflunomidum

Indicatii la initierera terapiei: scleroză multiplă recurent-remisivă **cu scor EDSS la initierea**

tratamentului intre 0-5,5

Doza si mod de administrare: 14 mg/doza, o data pe zi, oral

Observatii:

- Nu este necesară o perioadă de așteptare atunci când se inițiază tratamentul cu teriflunomidum după administrarea de interferon beta sau acetat de glatiramer sau atunci când se începe tratamentul cu interferon beta sau cu acetat de glatiramer după cel cu teriflunomidum
- Precauție atunci când se efectuează schimbarea de la tratamentul cu natalizumab la tratamentul cu teriflunomidum (Aubagio), datorita timpului de injumatatire plasmatica prelungit al natalizumabului

Inainte de inceperea tratamentului cu teriflunomidum trebuie evaluate urmatoarele:

- Tensiunea arteriala, alanin-aminotransferaza (ALT), glutamic-piruvat-transferaza (GPT) serice, hemoleucograma completa - inclusiv numaratoarea diferentiata a leucocitelor si numarului de trombocite

In timpul tratamentului cu teriflunomida trebuie monitorizate urmatoarele:

- Tensiunea arteriala, ALT, GPT; hemoleucograme complete trebuie efectuate pe baza semnelor si simptomelor (ex. de infectii) din timpul tratamentului

Pentru procedura de eliminare accelerata :

- se administreaza colestiramina 8 g de 3 ori pe zi, timp de 11 zile, sau se poate utiliza colestiramina 4 g de trei ori pe zi, in cazul in care colestiramina in doza de 8 g nu este bine tolerata
- alternativ se administreaza pulbere de carbune activat 50 g la fiecare 12 ore, timp de 11 zile
- se vor verifica concentratiile plasmatice prin doua determinari repetate , la interval de 14 zile si se va respecta un interval de minim 1,5 luni intre prima concentratie plasmatica mai mica de 0,02 mg/l si momentul concepiei

Natalizumab

Indicatii la initierea terapiei:

- medicament de **linia a II-a** pentru cazurile foarte active de SM cu recaderi si remisiuni la care unul dintre medicamentele de linia I (interferon-beta, glatiramer acetat sau teriflunomidum) nu a putut controla satisfactor activitatea bolii, raportat la dinamica bolii (cel puțin 2 sau mai multe pusee care produc invaliditate într-un an și cu una sau mai multe leziuni hipercaptante de gadolinium la IRM craniană sau cel puțin 9 leziuni noi pe imaginile T2 cu o IRM craniană recentă) și nu la scorul EDSS.
- poate fi folosit ca tratament imunomodulator de **prima linie** in formele recurrent remisive cu evolutie rapida (definită prin 2 sau mai multe recidive care produc invaliditate într-un an și cu 1 sau mai multe leziuni evidențiate cu gadolinium la IRM craniană sau o creștere semnificativă a încărcării leziunilor T2 comparativ cu o IRM anterioară recent).

Doze si mod de administrare: 300 mg/doza, o administrare la 4 saptamani in perfuzie i.v. cu durata de 1 ora

Observatii:

- excluderea leucoencefalopatiei multifocale progresive la initierea tratamentului
- monitorizarea clinica, biologica și imagistica pe intreaga durata a tratamentului pentru depistarea precoce a reacțiilor adverse grave ce impun intreruperea imediata a tratamentului:
 - leucoencefalopatie multifocală progresivă
 - infecții în special cu germeni condiționat patogeni
 - insuficiență hepatică
 - reacții de hipersensibilitate

IV. Prescriptori: medicii din specialitatea neurologie din centrele nominalizate pentru derularea programului national al bolilor neurologice-scleroza multipla.

DCI: ENZALUTAMIDUM

I. Indicația terapeutică

1. tratamentul neoplasmului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, la bărbați adulți cu simptomatologie absentă sau ușoară, după eșecul hormonoterapiei de prima linie (blocada androgenică completă, analog GnRH +/- antiandrogeni), la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic.
2. tratamentul neoplasmului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, la bărbați adulți a căror boală a evoluat în timpul sau după administrarea unei terapii cu docetaxel.

II. Criterii de includere în tratament

- adenocarcinom metastatic al prostatei, confirmat histopatologic;
- boală progresivă în timpul sau după finalizarea tratamentului hormonal (pentru indicația 1), respectiv în timpul sau după finalizarea tratamentului cu docetaxel (pentru indicația 2), definită astfel:
 - a. criterii PCWG (Prostate Cancer Working Group): două creșteri consecutive ale valorii PSA și/sau
 - b. boală progresivă evidentă imagistic la nivelul țesutului moale sau osos, cu sau fără progresie pe baza creșterii PSA (criteriile de evaluare a răspunsului în tumorile solide - Response Evaluation Criteria in Solid Tumors -RECIST);
- deprivare androgenică - testosteron seric de 50 ng per dl sau mai puțin (≤ 2.0 nmol per litru);
- funcție medulară hemato-formatoare, hepatică și renală adecvate
- în cazul administrării concomitente de bifosfonați, aceasta trebuie să fie inițiată cu cel puțin 4 săptămâni anterior;
- după chimioterapie (indicația nr.2), atât boala metastatică osoasă cât și boala metastatică viscerală
- pot fi incluși pacienți care nu au primit mai mult de două regimuri de chimioterapie anterioare, dar cel puțin unul cu docetaxel
 - a. la pacienții la care nu a fost încă administrată chimioterapia, statusul de performanță ECOG trebuie să fie egal cu 0 sau 1 (pentru indicația nr 1 a enzalutamidei).
 - b. pacienți asimptomatici sau care prezintă puține simptome (durerea asociată cu neoplasmul de prostată care corespunde unui scor < 4 pe scala durerii BPI - Brief Pain Inventory, adică durere mai intens resimțită în ultimele 24 de ore).

III. Criterii de excludere

- afecțiuni cardiovasculare semnificative: diagnostic recent de infarct miocardic (în ultimele 6 luni) sau angină instabilă (în ultimele 3 luni), insuficiență cardiacă clasa III sau IV NYHA (clasificarea „New York Heart Association”) cu excepția cazurilor în care fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) este $\geq 45\%$, bradicardie, hipertensiune arterială necontrolată, aritmii ventriculare semnificative clinic sau bloc AV (fără pacemaker permanent).

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți, inclusiv intoleranță la fructoză
- valori ale transaminazelor mai mari de 2,5 ori limita superioară a valorilor normale (iar pentru pacienții care prezintă determinări secundare hepatice, mai mari de 5 ori față de limita superioară a valorilor normale);
- pacienții cu simptomatologie moderată sau severă, altă decât cea definită mai sus la criteriile de includere ca fiind simptomatologie minimă, nu au indicație de enzalutamida înaintea chimioterapiei
- metastaze cerebrale (netratate sau instabile clinic) sau meningita carcinomatoasă progresivă;
- tratament cu antagoniști ai receptorilor de androgeni, inhibitor de 5 α reductază, estrogen sau chimioterapie timp de 4 săptămâni anterior începerii tratamentului cu enzalutamida.

IV. Tratament

- **Doza recomandată** este 160 mg enzalutamidă (patru capsule de 40 mg) ca doză unică administrată pe cale orală.
- Castrarea medicală cu analogi LHRH trebuie continuată în timpul tratamentului cu enzalutamida
- **Mod de administrare:** enzalutamida este destinată administrării orale. Capsulele trebuie înghițite întregi cu apă și se pot administra cu sau fără alimente.
- Dacă un pacient omite doza de enzalutamida la ora obișnuită, doza prescrisă trebuie să fie administrată cât se poate de repede. Dacă un pacient omite doza zilnică totală, tratamentul trebuie reluat în ziua următoare cu doza zilnică obișnuită.

Utilizarea concomitentă cu medicamente care pot prelungi intervalul QT

Pacienții cu antecedente de prelungire a intervalului QT sau care prezintă factori de risc pentru prelungirea intervalului QT și la pacienți cărora li se administrează concomitent medicamente care ar putea prelungi intervalul QT necesită atenție și monitorizare cardiologică.

Aceste medicamente, capabile să inducă torsada vârfurilor, sunt antiaritmicele clasa IA (chinidină, disopiramidă) sau clasa III (amiodaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă), metadonă, moxifloxacin, antipsihotice.

Utilizarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP2C8

Dacă este posibil, trebuie evitată utilizarea concomitentă de inhibitori puternici ai CYP2C8. Dacă trebuie administrat concomitent un inhibitor puternic al CYP2C8, doza de enzalutamidă trebuie scăzută la 80 mg o dată pe zi. Dacă tratamentul concomitent cu inhibitor al CYP2C8 este întrerupt, doza de enzalutamidă trebuie să fie cea utilizată înainte de inițierea administrării inhibitorului puternic al CYP2C8.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la persoanele vârstnice.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă (Clasa A, B sau respectiv C conform clasificării Child-Pugh).

A fost observat un timp de înjumătățire al medicamentului crescut la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Se recomandă prudență la pacienții cu insuficiență renală severă sau cu boală renală în stadiu terminal.

Convulsii

Pacienții cu antecedente de convulsii sau cu afecțiuni care puteau predispute la convulsii necesită atenție și monitorizare neurologică.

Modificare doza datorită efectelor secundare

Dacă un pacient prezintă o toxicitate de Grad ≥ 3 sau o reacție adversă intolerabilă, administrarea trebuie întreruptă timp de o săptămână sau până când simptomele se ameliorează până la un Grad ≤ 2 , apoi reluați tratamentul cu aceeași doză sau cu o doză scăzută (120 mg sau 80 mg) dacă este justificat.

V. Monitorizarea tratamentului:

Înainte de inițierea tratamentului:

- hemoleucogramă cu formulă leucocitară, valorile INR;
- transaminaze serice (GOT, GPT);
- alte analize de biochimie (creatinină; uree; glicemie; ionogramă serică - potasiu, sodiu, clor, calciu, magneziu; proteine serice; fosfatază alcalină etc.);
- PSA
- examen sumar de urină;
- evaluare cardiologică (inclusiv EKG și ecocardiografie);
- evaluare imagistică (de exemplu: CT torace, abdomen și pelvis, RMN, scintigrafie osoasă - dacă nu au fost efectuate în ultimele 3 luni)

Periodic:

- hemoleucograma, transaminazele serice, ionogramă serică, glicemia serică
- testosteron (doar pentru pacienții aflați în tratament concomitent cu analog LHRH care nu au fost castrați chirurgical);
- PSA;
- evaluare imagistică (Ex CT torace, abdomen și pelvis, RMN, inclusiv cranian pentru depistarea sindromului encefalopatiei posterioare reversibile)
- scintigrafie osoasă
- tensiunea arterială,
- evaluare clinică a funcției cardiace,

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Enzalutamida

a) cel puțin 2 din cele 3 criterii de progresie:

Progresie radiologică, pe baza examenului CT sau RMN sau a scintigrafiei osoase

- apariția a minimum 2 leziuni noi, osoase;
- progresia la nivel visceral / ganglioni limfatici / alte leziuni de părți moi va fi în conformitate cu criteriile RECIST;

Progresie clinică (simptomatologie evidentă care atestă evoluția bolii): fractură pe os patologic, creșterea intensității durerii (creșterea dozei de opioid sau obiectivarea printr-o scală numerică: VPI, BPI-SF etc.), compresiune medulară, necesitatea iradierii paleative sau a tratamentului chirurgical paleativ pentru metastaze osoase, etc.

Progresia valorii PSA:

- a) creștere confirmată cu 25% față de valoarea inițială a pacientului
- b) efecte secundare (toxice) nerecuperate (temporar / definitiv, la latitudinea medicului curant): anxietate, cefalee, tulburări de memorie, amnezie, tulburări de atenție, sindromul picioarelor neliniștite, hipertensiune arterială, xerodermie, prurit, fracturi, sindromul encefalopatiei posterioare reversibile;
- c) decizia medicului;
- d) dorința pacientului de a întrerupe tratamentul

VII. Prescriptori:

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați

DCI: ABIRATERONUM

I. Indicația terapeutică

1. tratamentul neoplasmului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, la bărbați adulți cu simptomatologie absentă sau ușoară, după eșecul hormonoterapiei de prima linie (blocada androgenică completă, analog GnRH +/- antiandrogeni), la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic.
2. tratamentul neoplasmului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, la bărbați adulți a căror boală a evoluat în timpul sau după administrarea unei terapii cu docetaxel.

II. Criterii de includere în tratament

- adenocarcinom metastatic al prostatei, confirmat histopatologic;
- boală progresivă în timpul sau după finalizarea tratamentului hormonal (pentru indicația 1), respectiv în timpul sau după finalizarea tratamentului cu docetaxel (pentru indicația 2), definită astfel:
 - a. criterii PCWG (Prostate Cancer Working Group): două creșteri consecutive ale valorii PSA și/sau
 - b. boală progresivă evidentă imagistic la nivelul țesutului moale sau osos, cu sau fără progresie pe baza creșterii PSA;
- deprivare androgenică - testosteron seric de 50 ng per dl sau mai puțin (≤ 2.0 nmol per litru);
- funcții medulară hemato-formatoare, hepatică și renală adecvate
- în cazul administrării concomitente de bifosfonați, aceasta trebuie să fie inițiată cu cel puțin 4 săptămâni anterior;
- a. la pacienții la care nu a fost încă administrată chimioterapia, statusul de performanță ECOG trebuie să fie egal cu 0 sau 1 (pentru indicația nr 1 a abirateronei).
- b. pacienți asimptomatici sau care prezintă puține simptome (durerea asociată cu neoplasmul de prostată care corespunde unui scor < 4 pe scala durerii BPI - Brief Pain Inventory, adică durere mai intens resimțită în ultimele 24 de ore).

III. Criterii de excludere

- afecțiuni cardiovasculare semnificative: infarctul miocardic sau evenimentele trombotice, arteriale în ultimele 6 luni, angina pectorală severă sau instabilă, sau insuficiența cardiacă clasa III sau IV conform New York Heart Association (NYHA) sau cu valori ale fracției de ejeție cardiacă scăzută semnificativ.
- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- valori ale transaminazelor mai mari de 2,5 ori limita superioară a valorilor normale (iar pentru pacienții care prezintă determinări secundare hepatice, mai mari de 5 ori față de limita superioară a valorilor normale);
- pacienții cu simptomatologie moderată sau severă, alta decât cea definită mai sus la criteriile de includere ca fiind simptomatologie minimă, nu au indicație de abirateron înaintea chimioterapiei

- metastaze cerebrale (netratate sau instabile clinic) sau meningita carcinomatoasă progresivă
- tratament cu antagoniști ai receptorilor de androgeni, inhibitor de 5 α reductază, estrogen sau chimioterapie timp de 4 săptămâni anterior începerii tratamentului cu abirateronă
- insuficiență hepatică severă, insuficiență renală severă;
- hepatită virală activă sau simptomatică;
- hipertensiune arterială necontrolabilă;
- istoric de disfuncție adrenală sau hipofizară.

IV. Tratament

Doze

- Doza recomandată este de 1.000 mg ca doză unică zilnică (patru comprimate de 250 mg).
- Se asociază doze mici de prednison sau prednisolon - 10 mg pe zi.
- Castrarea medicală cu analogi LHRH trebuie continuată în timpul tratamentului cu abirateronum.
- NU se administrează cu alimente (prezența acestora crește expunerea sistemică la abirateron).
- Se administrează la cel puțin două ore după masă și nu trebuie consumate alimente cel puțin o oră după administrarea tratamentului.
- Comprimatele se înghit întregi, cu apă.
- doză omisă nu se reia, tratamentul continuă în ziua următoare, cu doza uzuală zilnică.
- Întreruperea corticoterapiei trebuie efectuată lent, scăzând doza progresiv: dacă tratamentul cu abirateronum este continuat după întreruperea administrării corticosteroizilor, pacienții trebuie monitorizați pentru apariția simptomelor de exces de mineralocorticoizi
- În cazul unor situații de stres neobișnuit, poate fi indicată creșterea dozei de corticosteroizi înainte, în timpul și după situația stresantă.

V. Monitorizarea tratamentului:

Înainte de inițierea tratamentului:

- hemoleucogramă cu formulă leucocitară;
- transaminaze serice (GOT, GPT);
- alte analize de biochimie (creatinină; uree; glicemie; ionogramă serică - potasiu, sodiu, clor, calciu, magneziu; proteine serice; fosfatază alcalină etc.);
- PSA
- examen sumar de urină;
- evaluare cardiologică (inclusiv EKG și ecocardiografie);
- evaluare imagistică (de exemplu: CT torace, abdomen și pelvis, RMN, scintigrafie osoasă - dacă nu au fost efectuate în ultimele 3 luni)

Periodic:

- transaminazele serice,
- tensiunea arterială,
- potasemia serică (ionogramă serică)
- evaluarea retenției hidrosaline (efect secundar de tip mineralocorticoid)

- glicemia serică
- testosteron (doar pentru pacienții aflați în tratament concomitent cu analog LHRH care nu au fost castrați chirurgical);
- PSA;
- evaluare imagistică (Ex CT torace, abdomen și pelvis, RMN)
- scintigrafie osoasă
- evaluare clinică a funcției cardiace.

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Abirateronum

a) cel puțin 2 din cele 3 criterii de progresie:

Progresie radiologică, pe baza examenului CT sau RMN sau a scintigrafiei osoase

- apariția a minimum 2 leziuni noi, osoase;
- progresia la nivelul ganglionilor limfatici/alte leziuni de părți moi va fi în conformitate cu criteriile RECIST modificate pentru adenopatii - care trebuia să aibă minimum 15 mm în axul scurt pentru a putea fi considerată leziune-țintă (măsurabilă); trebuie dovedită o creștere cu minimum 20% a sumei diametrelor scurte (dar nu în primele 12 săptămâni de la inițierea tratamentului) sau apariția unor leziuni noi;

Progresie clinică (simptomatologie evidentă care atestă evoluția bolii): fractură pe os patologic, creșterea intensității durerii (creșterea dozei de opioid sau obiectivarea printr-o scală numerică: VPI, BPI-SF etc.), compresiune medulară, necesitatea iradierii paleative sau a tratamentului chirurgical paleativ pentru metastaze osoase, necesitatea creșterii dozei de corticoterapie pentru combaterea efectelor toxice etc.

Progresia valorii PSA: creștere confirmată cu 25% față de valoarea inițială a pacientului

b) efecte secundare (toxice) nerecuperate (temporar / definitiv, la latitudinea medicului curant):

- reducerea funcției cardiace, semnificativă din punct de vedere clinic
- creșterea transaminazelor GPT sau GOT de ≥ 5 ori valoarea superioară a normalului
- dezvoltarea toxicității de Grad ≥ 3 inclusiv hipertensiune arterială, hipopotasemie, edeme și alte toxicități de tip non-mineralocorticoid

c) decizia medicului;

d) dorința pacientului de a întrerupe tratamentul.

VII. Prescriptori:

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați

DCI : FULVESTRANTUM

I. Indicatia terapeutica

Tratamentul neoplasmului glandei mamare, avansat loco-regional, metastatic sau recidivat, cu receptori estrogenici prezenți, la femeile post-menopauza, în caz de recidivă, în timpul sau după terapia antiestrogenică adjuvantă (la diagnosticul recidivei loco-regionale sau a bolii metastazate), sau în caz de evoluție sub tratament cu intenție paliativă cu un antiestrogenic, pentru pacientele cu boala local-avansată sau metastazată.

II. Criterii de includere în tratament

- vârstă ≥ 18 ani
- pacienți diagnosticați cu neoplasm al glandei mamare, confirmat histologic sau citologic
- stadiul III sau IV, sau boala avansată loco-regional, metastazată sau recidivată
- examen IHC - receptori pentru estrogeni prezenți (ER+)
- status post-menopauzal
- dovada progresia bolii, în oricare dintre situațiile următoare:
 - în timpul sau după hormonoterapia adjuvantă, la momentul diagnosticului recidivei loco-regionale sau a determinărilor secundare la distanță **SAU**
 - în timpul sau după hormonoterapia cu intenție paliativă pentru boala avansată loco-regional sau metastazată.

III. Criterii de excludere

- pacienți cu hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- pe perioada sarcinii și alăptării;
- insuficiență hepatică severă.

IV. Doza și mod de administrare

Denumire comercială și forma de prezentare

FULVESTRANTUM (Faslodex) – seringi preumplute ce conțin 250 mg Fulvestrant în 5 ml soluție; Excipienți: etanol (96%), alcool benzilic, benzoat de benzil și ulei de ricin.

Doza recomandată la femei adulte (inclusiv vârstnice):

Doza recomandată de Fulvestrantum este de 500 mg administrată o dată pe lună, cu o doză suplimentară de 500 mg, administrată la două săptămâni după doza inițială. Tratamentul trebuie continuat atât timp cât se există beneficii clinice sau până când nu mai este tolerat de către pacient (efecte secundare, toxice, semnificative).

Mod de administrare (tehnica):

Fulvestrantum trebuie administrat ca două injecții consecutive a 5 ml prin injecție intramusculară lentă (1-2 minute/injecție), câte una în fiecare fesă (suprafață gluteală). Trebuie acordată atenție în cazul administrării Fulvestrantum în regiunea dorso-gluteală datorită vecinătății traectului nervului sciatic.

Durata tratamentului

Tratamentul cu fulvestrant trebuie sa continue atâta timp cât pacientul prezinta beneficiu clinic sau pana când tratamentul nu mai este tolerat de către pacient (toxicitate intolerabila).

Atenționări speciale:

- Fulvestrantum trebuie utilizat cu prudență la pacientele cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată.
- Fulvestrantum trebuie utilizat cu prudență la pacientele cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei mai mic de 30 ml/min).
- Fulvestrantum trebuie utilizat cu prudență în cazul tratamentului pacientelor cu diateze hemoragice, trombocitopenie sau a celor care urmează tratament anticoagulant, datorită administrării intramusculare.
- Trebuie acordată atenție în timpul administrării, în regiunea dorso-gluteală, datorită vecinătății traiectului nervului sciatic – risc pentru sciatica, nevralgie, durere neuropată asociata cu locul de administrare.
- Riscul de apariție a evenimentelor trombo-embolice (VTE) trebuie luată în considerare atunci când Fulvestrantum este prescris pacientelor aflate în grupa de risc pentru VTE.
- Risc potențial pentru apariția osteoporozei

V. Monitorizarea tratamentului:

- Examen clinic complet
- Hemoleucograma, glicemie, creatinina, uree, GOT, GPT, gamma GT, bilirubina totala, sodiu, potasiu, calciu, fosfataza alcalina, LDH, albumina serica - periodic
- Examene imagistice - radiografie pulmonara, ecografie abdominala, ex CT / RMN, elastografie glande mamare si regiuni ganglionare, mamografie, scintigrafie osoasa – periodic

VI. Criterii pentru intreruperea tratamentului cu Fulvestrant :

Tratamentul va continua atât cat pacientul va prezenta beneficiu clinic si cat va tolera tratamentul.

- **Progresie clinica sau imagistica**, pe baza examenului clinic sau a explorărilor imagistice:
 - Apariția leziunilor noi
 - Progresia bolii la nivelul leziunilor țintă pre-existente
- **Progresie clinica** (simptomatologie evidenta care atesta evoluția bolii – deterioare simptomatica)
- **Efecte secundare** (toxice) nerecuperate
 - **Cele mai frecvente reacții adverse (≥10%; foarte frecvente):** greața, creșterea valorii AST, ALT, bilirubinei totale, astenie, reacții la locul injectării.
 - **Reacții adverse frecvente (intre 1% si <10% incidente):** infecții ale tractului urinar, reacții de hipersensibilitate, anorexie, cefalee, trombo-

embolism venos (VTE), vărsături, diaree, creșteri ale bilirubinei, erupții cutanate tranzitorii, durere de spate.

- **Reacții adverse mai puțin frecvente (sub 1% incidenta):** reducerea numărului de trombocite, insuficiența hepatică, hepatita toxică, creșterea nivelului gama-GT

- ***Decizia medicului***
- ***Dorința pacientului*** de a întrerupe tratamentul

Prescriptori: medici specialiști Oncologie medicală.

DCI: BEVACIZUMABUM

A. Definiția afecțiunii: Cancer colorectal

I. Stadializarea afecțiunii: metastatic

II. Criterii de includere

1. Cancer colorectal metastatic în asociere cu chimioterapie pe baza de fluoropirimidine (indiferent de linia de tratament, inclusiv întreținere).

2. La pacienți cu:

a) vârstă > 18 ani

b) funcție hemato-formatoare, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic și a inhibitorului de VEGF: neutrofile $\geq 1,5 \times 10^9/L$, trombocite $\geq 100 \times 10^9/L$ și Hemoglobină $\geq 9g/L$, bilirubina serică $\leq 1,5 \times LSN$, fosfataza alcalină $\leq 2,5 \times LSN$ sau $\leq 5 \times LSN$ în prezența metastazelor hepatice; ALT și AST $\leq 2,5 \times LSN$ sau $\leq 5 \times LSN$ în prezența metastazelor hepatice; creatinina serică $\leq 1,5 \times LSN$ sau clearance al creatininei > 50 mL/min.

III. Criterii de excludere din tratament:

- Intervenție chirurgicală majoră în ultimele 28 de zile
- Tratamentul se oprește în caz de progresie a bolii când bevacizumab se administrează în linia a doua.
- Tratamentul se oprește în caz de a doua progresie a bolii când Bevacizumab se administrează în linia întâi.
- Instalare de efecte secundare severe:
 - perforație gastro-intestinală
 - fistulă TE (traheoesofagiană) sau orice fistulă de grad 4
 - evenimente tromboembolice arteriale
 - embolism pulmonar, care pune în pericol viața (gradul 4), iar pacienții cu embolism pulmonar de grad ≤ 3 trebuie atent monitorizați.

IV. Tratament

a) 5 mg/kgc, sau 10 mg/kgc administrat o dată la două săptămâni sau 7,5 mg/kgc sau 15mg/kgc administrat o dată la 3 săptămâni, în combinație cu chimioterapia specifică;

b) se recomandă ca tratamentul să se continue până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă, chiar dacă citostaticele la care s-a asociat au fost oprite (ex.: răspuns complet, reacții adverse specifice citostaticelor)

V. Monitorizarea tratamentului (clinic și paraclinic)

- Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice
- Se recomandă monitorizarea tensiunii arteriale în timpul tratamentului.
- Tratamentul trebuie întrerupt definitiv la pacienții la care apare proteinurie de grad 4 (sindrom nefrotic).

VI. Reluare tratament (condiții)

- după tratarea efectelor adverse.

VII. Prescriptori: medici din specialitatea oncologie medicală.

B. Definiția afecțiunii: Cancer mamar

Tratamentul cancerului mamar în stadiu metastatic

I. Indicații:

- a) în asociere cu paclitaxel pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu neoplasm mamar metastatic
- b) în asociere cu capecitabină pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu neoplasm mamar metastatic la care tratamentul cu alte opțiuni chimioterapice incluzând taxani sau antracicline nu este considerat adecvat. Pacienții la care s-au administrat scheme terapeutice conținând taxani și antracicline, ca tratament adjuvant, în ultimele 12 luni, trebuie excluși din tratamentul cu bevacizumab în asociere cu capecitabina

II. Criterii de includere:

- a) Vârstă peste 18 ani
- b) Prima linie de tratament
- c) ECOG 0-1
- d) Status HER2 negativ (IHC 0 / +1 sau FISH/CISH/SISH negativ, determinat în laboratoarele acreditate)
- e) Stadiu metastatic
- f) $\text{Neu} > 1.500/\text{mm}^3$, $\text{tr} > 100.000/\text{mm}^3$
- g) Bilirubină $\leq 1,5$ mg/dl
- h) Creatinină ≤ 2 mg/dl
- i) $\text{AST/ALT} \leq 2 \times \text{vn}$ ($5 \times \text{vn}$ în cazul metastazelor hepatice)
- j) $\text{PT/PTT} \leq 1,5 \times \text{vn}$, $\text{INR} \leq 1,5 \times \text{vn}$
- k) Proteinuria absentă (dipstick)

III. Criterii de excludere/întrerupere:

- a) Afecțiuni cardiace semnificative (infarct miocardic, angină instabilă, ICC, tulburări de ritm, HTA necontrolată)
- b) Antecedente de AVC
- c) Antecedente de tromboză venoasă profundă
- d) Proteinurie
- e) Progresia bolii

IV. Durata tratamentului: până la progresie sau apariția unor efecte secundare care depășesc beneficiul terapeutic.

V. Forma de administrare:

- a) i.v. 10 mg/kgc , la 2 săptămâni
- b) i.v. 15 mg/kgc , la 3 săptămâni

VI. Monitorizare:

- a) Determinarea proteinuriei la 3, 6, 9, 12 luni;
- b) Evaluarea imagistică.

VII. **Prescriptori:** medici specialiști Oncologie medicală

C. Definiția afecțiunii: Cancer pulmonar

Bevacizumab în asociere cu chimioterapie cu săruri de platină, este indicat pentru tratamentul de linia întâi (și de menținere a beneficiului terapeutic al chimioterapei de linia întâi) al pacienților cu cancer pulmonar non-microcelular (NSCLC), avansat inoperabil, metastatic sau recurent, excluzând tipul histologic cu celule predominant scuamoase.

I. Stadializarea afecțiunii

- NSCLC avansat inoperabil, metastatic sau recurent

II. Criterii de includere:

- NSCLC avansat inoperabil, metastatic sau recurent diferit de tipul histologic cu celule scuamoase ca:
 - Tratament de linia I-a în asociere cu chimioterapie cu săruri de platină până la 6 cicluri, după care se administrează bevacizumab în monoterapie până la progresia bolii,
- vârsta > 18 ani,
- status de performanță ECOG 0-1,
- tensiune arterială bine controlată (< 150/100 mmHg).
- funcție hepatică, renală și cardiovasculară care permit administrarea tratamentului citostatic și a inhibitorului de VEGF neutrofile $\geq 1500 /\text{mm}^3$, trombocite $\geq 100000/\text{mm}^3$ și hemoglobină $\geq 9\text{mg/dL}$, bilirubina serică $\leq 1,5\text{mg/dL}$, ALT și AST $\leq 5\text{xLSN}$; creatinină serică $\leq 1,5 \text{xLSN}$

III. Tratament

- Doza recomandată de bevacizumab este de 7,5 mg/kg sau 15 mg/kg greutate corporală, administrată o dată la fiecare 3 săptămâni, sub formă de perfuzie intravenoasă, în asociere cu chimioterapia bazată pe săruri de platină.
- Tratamentul cu bevacizumab se va continua până la primele semne de progresie a bolii sau toxicitate inacceptabilă.

IV. Monitorizarea tratamentului:

- Pacienții vor fi urmăriți imagistic. În caz de progresie tumorală tratamentul va fi întrerupt.

V. Criterii de excludere din tratament:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Hipersensibilitate la medicamentele obținute pe celulele ovariene de hamster chinezesc (CHO) sau la alți anticorpi recombinanți umani sau umanizați.
- Istoric de hemoptizie mare
- Istoric de boală cardiacă:
 - a) Insuficiență cardiacă >clasa II NYHA

- b) Boală ischemică acută (infarct miocardic acut în ultimele 6 luni)
- c) Hipertensiune necontrolată medicamentos
- Intervenție chirurgicală majoră în ultimele 28 zile
- Metastaze cerebrale netratate

VI. Prescriptori: medici specialiști oncologie medicală

D. Definiția afecțiunii - cancer renal

I. Stadializarea afecțiunii

- stadiul metastatic / local avansat

II. Criterii de includere

- Diagnostic de cancer renal confirmat histopatologic cu prognostic bun sau intermediar
- Pacienți cu carcinom renal metastatic sau local avansat chirurgical nerezecabil sau recidivat chirurgical nerezecabil ca tratament de linia I-a în asociere cu interferon alfa-2b
- vârstă > 18 ani
- funcție hepatică, renală și cardiovasculară care permit administrarea tratamentului citostatic și a inhibitorului de VEGFR

III. Tratament

- 10 mg/kgc, q2w, în combinație cu interferon alfa;
- doza de bevacizumab nu se reduce;
- până la progresia bolii chiar dacă interferonul la care s-a asociat a fost oprit (ex.: răspuns complet, reacții adverse specifice interferon-alfa).

IV. Monitorizarea tratamentului

- tensiunea arterială (înainte și după fiecare administrare)
- funcția hepatică, medulară (lunar)
- investigații imagistice: ecografie, CT la 3 luni sau în funcție de semnele clinice de evoluție.

V. Criterii de excludere din tratament:

- Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă
- Status de performanță ECOG ≥ 3
- Perforație intestinală
- Intervenție chirurgicală majoră în ultimele 28 zile
- Istoric de boală cardiacă:
 - Insuficiență cardiacă >clasa II NYHA
 - Boală ischemică acută (infarct miocardic acut în ultimele 6 luni)
 - Hipertensiune necontrolată medicamentos
 - Tromboza venoasă/condiții trombotice fără tratament
 - Tromboză arterială

VI. Reluare tratament (condiții)

- tratamentul cu bevacizumab trebuie întrerupt temporar în cazul

a) apariției unei tromboze venoase

b) după remisiune, prin instituirea terapiei anticoagulante, tratamentul cu bevacizumab se poate relua.

VII. Prescriptori

- medici specialiști oncologie medicală.

DCI TALIDOMIDUM

I. DEFINITIA AFECTIUNII:

- Mielomul multiplu (MM)

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC

- pacienții cu mielom multiplu netratat, cu vârsta ≥ 65 de ani sau care nu sunt eligibili pentru chimioterapie cu doze mari, în asociere terapeutică cu melfalan și prednison sau alte combinații conform ghidurilor ESMO sau NCCN.

Criterii de inițiere a tratamentului în mielomul multiplu: conform Ghidul ESMO de practică clinică pentru diagnosticare, tratament și urmărire² se recomandă inițierea tratamentului la toți pacienții cu mielom activ care îndeplinesc criteriile CRAB (hipercalcemie $> 11,0$ mg/dl, creatinină $> 2,0$ mg/ml, anemie cu Hb < 10 g/dl sau leziuni osoase active) și la cei care prezintă simptome cauzate de boala subiacentă.

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- Hipersensibilitate la talidomidă sau la oricare dintre excipienții
- Femei gravide.
- Femei aflate în perioada fertilă, cu excepția cazurilor în care sunt respectate toate condițiile din Programul de Prevenire a Sarcinii
- Pacienți incapabili să urmeze sau să respecte măsurile contraceptive necesare

IV. DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

- **Asocierea terapeutică cu melfalan și prednison**
- **Doza** recomandată de **talidomidă** este de **200 mg pe zi**, cu administrare orală.
- Trebuie utilizat un număr **maxim de 12 cicluri de câte 6 săptămâni** (42 zile).

Vârsta (ani)	NAN (/μL)		Număr de trombocite (/μL)	Talidomidă	Melfalan	Prednison
≤ 75	≥ 1500	ȘI	≥ 100000	200 mg pe zi	0,25 mg/kg pe zi	2 mg/kg pe zi
≤ 75	<1500 dar ≥ 1000	SAU	<100000 dar ≥ 50000	200 mg pe zi	0,125 mg/kg pe zi	2 mg/kg pe zi
> 75	≥ 1500	ȘI	≥ 100000	100 mg pe zi	0,20 mg/kg pe zi	2 mg/kg pe zi

> 75	<1500 dar \geq 1000	SAU	<100000 dar \geq 50000	100 mg pe zi	0,10 mg/kg pe zi	2 mg/kg pe zi
------	-----------------------	-----	--------------------------	--------------	------------------	---------------

- **Precizări legate de administrare:**
- **Talidomida:**
 - o doza de talidomidă se administrează **o dată pe zi, înainte de culcare**, datorită efectului sedativ asociat cu talidomida, se cunoaște că administrarea înainte de culcare îmbunătățește tolerabilitatea generală
- **Tratament complementar:**
 - o se recomandă profilaxia cu anticoagulate și antiagregante la pacienții care primesc terapie cu talidomida.

MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (PARAMETRII CLINICO-PARACLINICI ȘI PERIODICITATE)

- Pacienții trebuie **monitorizați pentru:**
 - o evenimente tromboembolice;
 - o neuropatie periferică;
 - o erupții tranzitorii/reacții cutanate;
 - o bradicardie,
 - o sincopă,
 - o somnolență,
 - o neutropenie și trombocitopenie.
- Poate fi necesară **întârzierea**, **reducerea** sau **întreruperea** dozei, în funcție de gradul NCI CTC (Criteriile comune de toxicitate ale Institutului Național de Oncologie).
- Hemograma completă, electroforeza serică și urinară și/sau determinarea FLC (lanțuri usoare libere) serice, a creatininei și calcemiei trebuie efectuate o dată la fiecare 2-3 luni¹.
- În prezența **durerii osoase**, se recomandă efectuarea radiografiilor osoase, a examinărilor RMN sau CT pentru identificarea unor noi leziuni osoase¹.

CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE

Definiția răspunsului terapeutic, elaborată de către Grupul Internațional de Lucru pentru Mielom în anul 2006 a fost modificată recent (Tabel 1)¹:

Subcategorii de răspuns	Criterii de răspuns
CR molecular	CR plus ASO-PCR negative, sensibilitate 10^{-5}
CR imunofenotipic	CR strict plus Absența PC cu aberații fenotipice (clonale) la nivelul MO, după analiza unui număr total minim de 1 milion de celule medulare prin citometrie de flux multiparametric (cu >4 culori)
CR strict (sCR)	CR conform definiției de mai jos plus Raport normal al FLC și

	Absenta PC clonale, evaluate prin imunohistochimie sau citometrie de flux cu 2-4 culori
CR	Rezultate negative la testul de imunofixare in ser si urina si Disparitia oricaror plasmocitoame de la nivelul tesuturilor moi si $\leq 5\%$ PC in MO
VGPR	Proteina M decelabila prin imunofixare in ser si urina, dar nu prin electroforeza sau Reducere de cel putin 90% a nivelurilor serice de protein M plus Protein M urinara $< 100\text{mg}/24$ ore
PR	Reducere \geq a proteinei M serice si reducerea proteinei M urinare din 24 ore cu $\geq 90\%$ sau pana la < 200 mg in 24 ore. Daca protein M serica si urinara nu sunt decelabile este necesara o reducere $\geq 50\%$ a diferentei dintre nivelurile FLC implicate si cele neimplicate, in locul criteriilor care reflecta statusul proteinei M. Daca protein M serica si urinara nu sunt decelabile, iar testul lanturilor usoare libere este nedecelabil, o reducere $\geq 50\%$ a PC este necesara in locul proteinei M, daca procentul initial al PC din MO a fost $\geq 30\%$. Pe langa criteriile enumerate mai sus, este necesara o reducere $\geq 50\%$ a dimensiunilor plasmocitoamelor de la nivelul tesuturilor moi, daca acestea au fost initial prezente.

PC=plasmocite; MO=maduva osoasa; CR=raspuns complet; VGPR=raspuns partial foarte bun; PR=raspuns partial; ASO-PCR=reactia in lant a polimerazei, specifica anumitor alele; FLC=lanturi usoare libere.

V. PRESCRIPTORI

- Medici specialisti hematologi (sau, dupa caz, specialisti de oncologie medicală, daca in judet nu exista hematologi).
- Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog. sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.”

ACIDUM PAMIDRONICUM

A. ONCOLOGIE

I. Indicații:

Metastaze osoase consecutive cancerului de sân.

Tratament de întreținere în hipercalcemia din cancerule refractare la terapia antineoplazică.

Mielomul multiplu.

II. Doze și mod de administrare:

60 - 90 mg. în perfuzie de 250/500 ml. (NaCl 0,9% sau ser glucozat 0,5%) în 2 - 4 ore.

Dozele administrate trebuie corelate cu nivelul calciului plasmatic.

Administrarea se efectuează la intervale de 4 săptămâni.

Nu este indicată la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min).

III. Contraindicații:

- Hipocalcemia;

- la pacienții tratați cu bisfosfonați la care s-a raportat osteonecroză (mai ales la nivelul maxilarelor).

IV. Prescriptori: medici din specialitatea oncologie medicală; hematologie.

B. OSTEOGENEZA IMPERFECTĂ

I. Definiția afecțiunii

Osteogeneza imperfectă este o boală genetică care apare în statisticele mondiale cu o incidență de 2 cazuri la 20,000 de noi născuți vii.

În România nu există o statistică privind incidența acestei boli, dar din datele existente în Clinicile de Ortopedie numărul cazurilor noi pe an este în jur de 50. Poate corelația cu statisticile Clinicilor de Pediatrie să reflecte date mai apropiate de realitate.

II. Stadializarea afecțiunii

În literatură sunt descrise VIII tipuri de osteogeneză imperfectă, de diferite gravități, de la forme inaparente clinic la forme letale în mica copilărie. Aceste diferite tipuri au în comun o alterare a calității sau/și cantității de colagen de tip I, cu scăderea importantă a mineralizării osoase și predispoziție la fracturi multiple.

III. Tratamentul este complex și de preferință multidisciplinar (pediatru, ortoped, recuperator) și își propune:

- să crească rezistența mecanică a oaselor,
- să prevină apariția fracturilor,
- să vindece fracturile existente și să corecteze deformitățile osoase,
- să mențină mobilitatea.

Mijloacele terapeutice sunt:

- fizioterapia, care își propune să întărească musculatura și să îmbunătățească mobilitatea, prin mijloace blânde, micșorând riscul de fractură;
- ortezarea, cu atele, cârje etc. ca și modificarea mediului în care locuiește pacientul, pentru a-i asigura o cât mai mare autonomie;
- bisphosfonați, care prin împiedicarea rezorbției osoase măresc masa osoasă și reduc incidența fracturilor;
- chirurgia, care tratează fracturile și corectează deformitățile

IV. Tratamentul cu Bisphosfonați

Cel mai utilizat este **Acidum Pamidronicum**, în administrare ciclică

Criterii de includere:

- dureri osoase necesitând administrarea regulată de antalgice,
- fracturi recurente și/sau tasări vertebrale
- deformități osoase severe,
- reducerea mobilității, utilizarea scaunului rulant,
- hipercalciurie semnificativă

Criterii de excludere:

- insuficiență renală,
- sarcină
- deficiență de vit. D - tratamentul poate fi utilizat numai după corectarea deficienței de Vit. D.

Dozaj:

- copii sub 2 ani, 0,5 mg/kg/zi, 3 zile consecutiv, la interval de 3 - 4 luni, timp de 2 - 4 ani,
- copii peste 2 ani, 1 mg/kg/zi, 3 zile consecutiv, la interval de 3 - 4 luni, timp de 2 - 4 ani,
- adulți, 60 mg, 1 dată la 2 săptămâni, timp de 6 săptămâni, doza totală 180 mg, se repetă după 6 luni.

Monitorizarea se face pe baza:

- DEXA coloană și șold, efectuată la începutul tratamentului și apoi anual,
- radiografie AP și Profil de coloană, efectuată la începutul tratamentului și apoi la 6 luni,
- evoluție clinică - dacă remiterea simptomatologiei nu se menține pe toată durata dintre ciclurile de administrare, se poate relua mai repede administrarea, la copii doza nedeășind 12 mg/zi/an.

V. Prescriptori

Medicul specialist ortoped inițiază tratamentul care poate fi continuat de către medicul de familie pe bază de scrisoare medicală, în doza și durata indicată de specialist.

ACIDUM ZOLEDRONICUM

I. Indicații:

Prevenirea manifestărilor osoase (fracturi patologice, compresie spinală, iradiere sau chirurgie osoasă sau hipercalcemie indusă de tumori) la pacienți cu tumori maligne avansate, cu implicare osoasă.

Tratamentul hipercalcemiei induse de tumori.

II. Doze și mod de administrare:

4 mg în perfuzie de 250/500 ml. (NaCl 0,9% sau ser glucozat 0,5%) în 15 minute

Dozele administrate trebuie corelate cu nivelul calciului plasmatic.

Administrarea se efectuează la intervale de 4 săptămâni.

Nu este indicată la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min)

III. Contraindicații:

- Hipocalcemia;
- la pacienții tratați cu bisfosfonați la care s-a raportat osteonecroză (mai ales la nivelul maxilarelor).

IV. Prescriptori: medici din specialitatea oncologie medicală; hematologie

DCI: IMATINIBUM

A. PRESCRIEREA ȘI MONITORIZAREA TRATAMENTULUI ÎN TUMORILE SOLIDE

I. Indicații

1. Tratamentul pacienților adulți cu tumori stromale gastrointestinale (GIST) maligne inoperabile și/sau metastatice cu Kit (CD 117) pozitiv.
2. Tratamentul adjuvant al pacienților adulți cu risc semnificativ (risc mare sau intermediar) de recidivă în urma rezeckiei tumorilor GIST cu Kit (CD117) pozitiv. Pacienților cu risc mic sau foarte mic de recidivă nu trebuie să li se administreze tratament adjuvant.
3. Tratamentul pacienților adulți cu Dermatofibrosarcom Protuberans (PDFS) inoperabile și pacienților adulți cu PDFS recidivante și/sau metastatice, care nu sunt eligibili pentru tratamentul chirurgical.

II. Criterii de includere

- Boala extinsă (avansată loco-regional sau metastatică)
- Boala localizată (operabilă)
- Tumori stromale gastro-intestinale inoperabile și/sau metastatice kit (CD117+) pozitive
- Tumori stromale gastro-intestinale operate radical cu risc crescut sau intermediar de recidivă/metastazare
 - Dimensiune peste 3 cm, index mitotic crescut, localizare extra-gastrică, marginile chirurgicale microscopice pozitive sau ruptură tumorală spontană sau în cursul intervenției
- Vârsta peste 18 ani
- Indice de performanță ECOG 0-2
- Probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiții de siguranță:
 - Hb > 9 g/dl, Le > 3000/mm³, N > 1500/mm³, Tr > 100000/mm³
 - Probe hepatice: bilirubina totală < 1,5 ori limita superioară a normalului (LSN), transaminaza (AST/SGOT, ALT/SGPT) și fosfataza alcalină < 3 ori LSN pentru pacienții fără metastaze hepatice; transaminaza (AST/SGOT și ALT/SGPT) și fosfataza alcalină < 5 ori LSN dacă există metastaze hepatice
 - Probe renale: clearance al creatininei > 45 ml/min (sau echivalent de creatinină serică)

III. Criterii de excludere:

- Reacții adverse grave determinate de tratament, care fac imposibilă continuarea acestuia
- Boala progresivă
- Necomplianța pacientului

IV. Modalitatea de administrare:

Doza zilnică recomandată: 400 mg.

În cazuri refractare, doza de Imatinib poate fi crescută la 800 mg sau se va trece la terapie cu sunitinib.

Pentru dermatofibrosarcom protuberans doza recomandată de Imatinib este de 800 mg pe zi (în două prize de 400 mg).

În studiile clinice efectuate la pacienții cu GIST sau dermatofibrosarcom protuberans, recidivate și / sau metastatice tratamentul a fost continuat până la progresia bolii.

Pentru tratamentul adjuvant al cazurilor de GIST operate cu risc de recidivă, durata tratamentului cu Imatinib este de 36 luni.

V. Criterii de întrerupere a tratamentului (temporară/definitivă la latitudinea medicului curant):

- reacție adversă non-hematologică severă
- deces

VI. Monitorizarea răspunsului la tratament:

Evaluarea eficacității va fi efectuată prin explorări imagistice la 3 luni. La majoritatea pacienților activitatea antitumorală se evidențiază prin scăderea dimensiunilor tumorii, dar la unii pacienți se pot observa doar modificări ale densității tumorale evidențiate prin tomografie computerizată (TC), sau aceste modificări pot preceda o scădere întârziată a dimensiunilor tumorale. De aceea, atât dimensiunile tumorale cât și densitatea tumorală evidențiate prin TC, sau modificările persistente, evidențiate prin IRM, trebuie să fie

considerate ca fiind criterii pentru răspunsul tumoral. Explorarea FDG-PET s-a dovedit a fi foarte sensibilă în cazul evaluării precoce a răspunsului tumoral și poate fi utilă în cazurile incerte.

- Monitorizarea nivelului de TSH la pacienții cu tireiectomie și tratament de substituție hormonal
- funcția hepatică (transaminazele, bilirubina și fosfataza alcalină) trebuie monitorizată periodic
- hemograma completă trebuie efectuată periodic

VII. Reluare tratament (condiții): N/A

VIII. Modalități de prescriere:

- Pentru pacienții nou diagnosticați tratamentul se inițiază cu oricare dintre medicamentele corespunzătoare DCI Imatinibum care au această indicație, medicul prezentând pacientului cea mai bună opțiune atât din punct de vedere medical, cât și financiar;
- În cazul inițierii tratamentului cu medicamente generice la pacienții nou diagnosticați, switch-ul terapeutic cu un alt medicament generic nu se va realiza mai devreme de 3 luni de tratament cu medicamentul inițial;

IX. Prescriptori: inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

B. PRESCRIEREA ȘI MONITORIZAREA TRATAMENTULUI ÎN PATOLOGIIILE HEMATOLOGICE

Indicatii:

1. Leucemia mieloida cronica (LGC/LMC) Ph1+
2. Leucemia limfoida acuta (LAL) Ph1+
3. SMD/SMPC + recombinarea genei factorului de crestere derivate din trombocit (FCDP-R)
4. Sindrom hipereozinofilic avansat (SHE) si/sau leucemie eozinofilica cronica (LEC) + recombinaire FIP1L1-FCDP-R α

Criterii de includere:**A. La pacientii adulti:**

1. LMC Ph1+ - faza cronica, nou diagnosticata, la care TMO nu este considerat tratament de prima linie sau dupa esecul tratamentului cu alfa-interferon
2. LMC Ph1+ - faza accelerata, nou diagnosticata, la care TMO nu este considerat tratament de prima linie sau dupa esecul tratamentului cu alfa-interferon
3. LMC Ph1+ - faza blastica
4. LAL Ph1+ recent diagnosticata (asociat cu chimioterapie)
5. LAL Ph1+ recidivanta/refractara (monoterapie)
6. SMD/SMPC + recombinarea genei factorului de crestere derivate din trombocit (FCDP-R)
7. Sindrom hipereozinofilic avansat (SHE) si/sau leucemie eozinofilica cronica (LEC) + recombinaire FIP1L1-FCDP-R α

B. La pacientii copii si adolescenti:

1. LMC Ph1+ - faza cronica, nou diagnosticata, la care TMO nu este considerat tratament de prima linie sau dupa esecul tratamentului cu alfa-interferon
2. LMC Ph1+ - faza accelerata
3. LMC Ph1+ - faza blastica
4. LAL Ph1+ recent diagnosticata (asociat cu chimioterapie)

Modalitati de prescriere:

- Pentru pacienții nou diagnosticați tratamentul se inițiază cu **oricare dintre medicamentele corespunzătoare DCI Imatinibum care au această indicație**, medicul prezentând pacientului cea mai bună opțiune atât din punct de vedere medical, cât și financiar;
- În cazul initierii tratamentului cu medicamente generice la pacienții nou diagnosticați se recomanda continuarea terapiei cu acelasi tip de medicament generic; in caz de necesitate, switch-ul terapeutic cu un alt medicament generic nu se va realiza mai devreme de 3 luni de tratament cu medicamentul inițial;
- pentru pacienții adulti la care tratamentul a fost inițiat si continuat cu medicamentul inovator, se realizeaza switch-ul terapeutic cu medicamentele generice în acord cu recomandările anterioare.

Tratament (pacienti adulti):

A. Doze:

1. Pacienti adulti:

- LMC faza cronică - 400 mg/zi cu posibilitatea cresterii la 600 mg/zi sau 800 mg/zi
- LMC faza accelerata și criza blastica - 600 mg/zi cu posibilitatea cresterii la 800 mg/zi
- Leucemie limfoblastică acută cu cromozom Philadelphia pozitiv (LLA Ph+)- 600 mg/zi
- Boli mielodisplazice/mieloproliferative (SMD/SMPC) - 400 mg/zi
- sindrom hipereozinofilic avansat (SHE) și/sau leucemie eozinofilică cronică (LEC) cu recombinaire a FIP1L1-FCDP-Ra. - 100 mg/zi; o creștere a dozei de la 100 mg la 400 mg poate fi avută în vedere în absența reacțiilor adverse dacă evaluările demonstrează un răspuns insuficient la tratament.

*modificarea dozelor ramane la aprecierea medicului curant

2. copii si adolescenti:

- LMC faza cronica si faze avansate – doza zilnica 340 mg/mp si poate fi crescuta pana la 570 mg/mp (a nu se depasi doza totala de 800 mg);
- LAL Ph1+ doza zilnica 340 mg/mp (a nu se depasi doza totala de 600 mg);

B. Durata tratamentului: până la progresia bolii sau până când pacientul nu îl mai tolerează

C. Ajustari sau modificari ale dozei:

- **Toxicitate hematologica** (mielosupresie):

- în cazul apariției neutropeniei și trombocitopeniei severe, se recomandă reducerea dozei sau întreruperea tratamentului, conform recomandărilor RCP-ului produsului.
- **Toxicitate nehematologică:**
 - reacție adversă non-hematologică severă - tratamentul trebuie întrerupt până când aceasta dispare; tratamentul poate fi reluat, dacă este cazul, în funcție de severitatea inițială a reacției adverse.
 - **Toxicitate hepatică:**
 - când concentrațiile plasmatice ale bilirubinei sunt $> 3 \times$ limita superioară stabilită a valorilor normale (LSSVN) sau valorile serice ale transaminazelor hepatice sunt $> 5 \times$ LSSVN, tratamentul cu Imatinib trebuie întrerupt până când concentrațiile plasmatice ale bilirubinei revin la valori $< 1,5 \times$ LSSVN și concentrațiile plasmatice ale transaminazelor revin la valori $< 2,5 \times$ LSSVN.
 - tratamentul poate fi continuat la o doză zilnică redusă

Monitorizarea tratamentului :

- definirea răspunsului la tratament și monitorizarea se face conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente.
- în cazul pacienților cu insuficiență hepatică (usoară, moderată sau severă) sau cu insuficiență renală se administrează doza minimă = 400mg; doza poate fi redusă în funcție de toleranță; monitorizare hepatică și renală
- înainte de începerea tratamentului trebuie efectuată testarea pentru infecția cu virusul hepatitei B – risc de reactivare a hepatitei; ulterior monitorizarea purtătorilor VHB
- monitorizarea atentă a pacienților cu afecțiuni cardiace, mai ales în cazul SMD/SMPC + recombinația genei factorului de creștere derivat din trombocit (FCDP-R) și al sindromului hipereozinofilic avansat (SHE) și/sau leucemie eozinofilică cronică (LEC) + recombinația FIP1L1-FCDP-R α

Întreruperea tratamentului:

- reacții adverse inacceptabile
- intoleranță la tratament
- eșec terapeutic definit conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente.

Prescriptori: inițierea se face de către medicii din specialitățile hematologie sau oncologie medicală, după caz iar continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz, sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

DCI: BORTEZOMIBUM

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII

- Mielomul Multiplu (MM)

II. CRITERII DE INCLUDERE (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

- indicat ca **monoterapie sau în combinații terapeutice**, conform ghidurilor ESMO și NCCN, la pacienții **adulți** cu **mielom multiplu progresiv** la care s-a administrat **anterior cel puțin un tratament și cărora li s-a efectuat un transplant** de celule stem hematopoietice **sau nu au indicație pentru un astfel de transplant**.
- indicat în **combinație cu melfalan și prednison** sau în alte combinații terapeutice conform ghidurilor ESMO și NCCN la pacienții **adulți** cu **mielom multiplu netratați anterior**, care **nu sunt eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant** de celule stem hematopoietice.
- indicat în **combinații terapeutice conform ghidurilor ESMO și NCCN** pentru **inițierea tratamentului** pacienților **adulți** cu **mielom multiplu netratați anterior**, care sunt **eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant** de celule stem hematopoietice.

III. TRATAMENT (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Tratamentul trebuie inițiat și administrat sub supravegherea unui medic calificat și cu experiență în utilizarea agenților chimioterapeutici

MIELOM MULTIPLU PROGRESIV (pacienți tratați cu **cel puțin o terapie anterioară**):

- Doza de bortezomib recomandată este de **1,3 mg/m²** de suprafață corporală în 4-6 administrări lunare, în monoterapie sau în combinații terapeutice.
- Intervalul de timp dintre dozele consecutive de bortezomib trebuie să fie de minim 72 de ore.
- Numarul total al administrărilor să nu depășească 40.

MIELOM MULTIPLU (pacienți **netratați anterior**)

- **pacienți care nu sunt eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant** de celule stem hematopoietice:
 - Doza de bortezomib recomandată este de **1,3 mg/m²** de suprafață corporală în 4-6 administrări lunare, în monoterapie sau în combinații terapeutice.
 - Intervalul de timp dintre dozele consecutive de bortezomib trebuie să fie de minim 72 de ore.
 - Numarul total al administrarilor sa nu depaseasca 40.

- **pacienți eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant** de celule stem hematopoietice (terapie de inducție)
 - Doza de **bortezomib** recomandată este de **1,3 mg/m²** suprafață corporală, de două ori pe săptămână, timp de două săptămâni în **zilele 1, 4, 8 și 11**, ca parte a unui ciclu de tratament.
 - Intervalul de timp dintre dozele consecutive de bortezomib trebuie să fie de minim 72 de ore.
 - Pot fi administrate **până la 4-6 cicluri** din acest tratament asociat.

I. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

- Monitorizarea tratamentului se face conform criteriilor EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation) reevaluate de către IMWG (International Myeloma Working Group).
Parametrii urmăriti sunt (adaptat fiecărei situații în parte):
 - nivelul seric al Proteinei M serice sau urinare (electroforeza cu imunofixare),
 - serum free light chains (FLC) pentru MM non-secretor,
 - leziunile osoase prin imagistica,
 - determinări cantitative imuno-globuline serice (IgA, IgG, IgM),
 - plasmocitoza prin aspirat sau biopsie osteomedulară
 - cuantificarea plasmocitelor medulare prin imunofenotipare și / sau imunohistochimie.

Subcategorie de raspuns	Criterii de raspuns
CR molecular	CR plus ASO-PCR negative, sensibilitate 10 ⁻⁵

CR imunofenotipic	<p>CR strict plus</p> <p>Absenta PC cu aberatii fenotipice (clonale) la nivelul MO, dupa analiza unui numar total minim de 1 milion de celule medulare prin citometrie de flux multiparametric (cu >4 culori)</p>
CR strict (sCR)	<p>CR conform definitiei de mai jos plus</p> <p>Raport normal al FLC si</p> <p>Absenta PC clonale, evaluate prin imunohistochimie sau citometrie de flux cu 2-4 culori</p>
CR	<p>Rezultate negative la testul de imunofixare in ser si urina si</p> <p>Disparitia oricaror plasmocitoame de la nivelul tesuturilor moi si</p> <p>≤ 5% PC in MO</p>
VGPR	<p>Proteina M decelabila prin imunofixare in ser si urina, dar nu prin electroforeza sau</p> <p>Reducere de cel putin 90% a nivelurilor serice de proteina M plus</p> <p>Proteina M urinara < 100mg/24 ore</p>
PR	<p>Reducere ≥ a proteinei M serice si reducerea proteinei M urinare din 24 ore cu ≥90% sau pana la <200 mg in 24 ore.</p> <p>Daca proteina M serica si urinara nu sunt decelabile este necesara o reducere ≥50% a diferentei dintre nivelurile FLC implicate si cele neimplicate, in locul criteriilor care reflecta statusul proteinei M.</p> <p>Daca proteina M serica si urinara nu sunt decelabile, iar testul lanturilor usoare libere este nedecelabil, o reducere ≥50% a PC este necesara in locul proteinei M, daca procentul initial al PC din MO a fost ≥30%.</p> <p>Pe langa criteriile enumerate mai sus, este necesara o reducere ≥50% a dimensiunilor plasmocitoamelor de la nivelul tesuturilor moi, daca acestea au fost initial prezente.</p>

- PC=plasmocite; MO=maduva osoasa; CR=raspuns complet; VGPR=raspuns partial foarte bun; PR=raspuns partial; ASO-PCR=reactia in lant a polimerazei, specifica anumitor alele; FLC=lanuri usoare libere.

II. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

Nu este indicat tratamentul cu Bortezomibum în cazul:

- **Hipersensibilitatii** la bortezomib, boron sau la oricare dintre excipienți și
- în cazul **insuficienței hepatice severe**.

III. **REAȚII ADVERSE**

- **Infecții și infestări:**
 - o foarte frecvente: herpes zoster,
 - o frecvente: pneumonie, bronșită, sinuzită, nazofaringită, herpes simplex.
- **Tulburări hematologice și limfatice:**
 - o foarte frecvente: neutropenie, trombocitopenie, anemie,
 - o frecvente: leucopenie, limfopenie.
- **Tulburări ale sistemului nervos:**
 - o foarte frecvente: neuropatie periferică, neuropatie senzorială periferică, parestezii, cefalee,
 - o frecvente: amețeli (excluzând vertijul), disgeuzie, agravarea neuropatiei periferice, polineuropatie, disestezie, hipoestezie, tremor.
- **Tulburări gastro-intestinale:**
 - o foarte frecvente: vărsături, diaree, greață, constipație,
 - o frecvente: dureri abdominale, stomatită, dispepsie, scaune moi, dureri la nivelul abdomenului superior, flatulență, distensie abdominală, sughiț, ulcerații bucale, dureri faringolaringiene, xerostomie.
- **Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:**
 - o foarte frecvente: erupții cutanate,
 - o frecvente: edeme periorbitale, urticarie, erupții cutanate pruriginoase, prurit, eritem, hipersudorație, piele uscată, eczemă.

IV. **CO-MORBIDITATI**

- Pacientii cu MM au patologia asociata caracteristica virstnicului, comorbiditatile fiind date de afectarea cardio-vasculara, cerebro-vasculara, diabet, afectare renala sau hepatica, pulmonara sau gastro-intestinala

Tratamentul cu BORTEZOMIBUM trebuie întrerupt la apariția oricărui **efect toxic non-hematologic de Gradul 3** sau **hematologic de Gradul 4**, excluzând neuropatia. Imediat după remiterea simptomelor de toxicitate, tratamentul cu BORTEZOMIBUM poate fi reinițiat.

V. **PRESCRIPTORI:**

- inițierea se face de către medicii din specialitățile hematologie sau oncologie medicala, după caz.

- continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz."

DCI: FIBROZA PULMONARĂ IDIOPATICĂ

Indicații terapeutice:

Fibroza pulmonară idiopatică la adulți.

Diagnostic:

Diagnostic de Fibroză pulmonară idiopatică stabilit conform criteriilor ATS/ERS prin prezența unuia din:

1. Biopsie pulmonară (pe cale chirurgicală sau transbronșică) care arată un aspect tipic sau probabil de "Pneumonie interstițială uzuală" (anexa 2) și un aspect pe computerul tomograf de înaltă rezoluție de Pneumonie interstițială uzuală tipică sau posibilă (anexa 1)

2. Aspect pe computerul tomograf de înaltă rezoluție de Pneumopatie interstițială uzuală tipică (anexa 1) în absența biopsiei pulmonare sau cu o biopsie pulmonară cu aspect de Pneumonie interstițială uzuală posibilă (anexa 2)

Criterii de includere, în tratamentul cu medicație antifibrotică:

a) criterii de includere tratament cu nintedanibum:

1. Adult, cu fibroză pulmonară idiopatică în toate stadiile
2. Diagnostic de Fibroză pulmonară idiopatică (conform paragrafului diagnostic), realizat cu maxim 5 ani în urmă
3. Absența altei cauze de boală pulmonară interstițială pe baza criteriilor anamnestice, clinice și a unei baterii minimale de teste imunologice (factor reumatoid, anticorp antinuclear, anticorpi antiptid ciclic citrulinat)
4. Evaluare funcțională respiratorie având următoarele caracteristici (toate prezente)
 - Capacitate vitală forțată > 50% din valoarea prezisă
 - Factor de transfer prin membrana alveolocapilară (DLco) corectat pentru valoarea hemoglobinei cuprins între 30 și 79% din valoarea prezisă
 - Indice de permeabilitate bronșică (VEMS/CVF) mai mare decât limita inferioară a normalului

b) criterii de includere tratament cu pirfenidonum:

1. Adult, cu fibroză pulmonară idiopatică ușoară sau moderată
2. Nefumător sau sevrat de fumat de cel puțin 3 luni
3. Diagnostic de Fibroză pulmonară idiopatică (conform paragrafului diagnostic), realizat cu maxim 5 ani în urmă
4. Absența altei cauze de boală pulmonară interstițială pe baza criteriilor anamnestice, clinice și a unei baterii minimale de teste imunologice (factor reumatoid, anticorp antinuclear, anticorpi antiptid ciclic citrulinat)
5. Evaluare funcțională respiratorie având următoarele caracteristici (toate prezente)
 - Capacitate vitală forțată cuprinsă între 50 și 90% din valoarea prezisă
 - Factor de transfer prin membrana alveolocapilară (DLco) corectat pentru valoarea hemoglobinei cuprins între 30 și 90% din valoarea prezisă
 - Indice de permeabilitate bronșică (VEMS/CVF) mai mare decât limita inferioară a normalului

Criterii de excludere, tratament cu medicație antifibrotică:

a) criterii de excludere tratament cu nintedanibum

1. Intoleranță la nintedanibum sau excipienți, arahide sau soia
2. Sarcina în evoluție sau alăptare; persoanele de sex feminin de vârstă fertilă trebuie să folosească un sistem de contracepție eficient.
3. Insuficiența hepatică moderată sau severă (Clasa Child-Pugh B, C) sau anomalii biologice hepatice (ALAT sau ASAT > 3 X N)
4. Insuficiența renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) sau boală renală terminală care necesită dializă
5. Utilizare concomitentă cu ketoconazol, eritromicina, ciclosporina

b) criterii de excludere tratament cu pirfenidonum

1. Intoleranță la pirfenidonum sau excipienți
2. Sarcina în evoluție sau alăptare; persoanele de sex feminin de vârstă fertilă trebuie să folosească un sistem de contracepție eficient.
3. Insuficiența hepatică severă (Clasa Child-Pugh C) sau anomalii biologice hepatice (bilirubina totală > x 1 N, ALAT sau ASAT > 3 X N, fosfataza alcalină > x 2,5 N)
4. Insuficiența renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) sau boală renală terminală care necesită dializă
5. Utilizare concomitentă cu fluvoxamină

Tratament:

Alegerea medicației antifibrotice se va face ținând seama de foma de boală, criteriile de excludere și contraindicațiile fiecărui produs.

a) tratament cu nintedanibum:

Doze: Doza uzuală este de 2 cp a 150 mg de două ori pe zi, la interval de aproximativ 12 ore, fără necesitatea titrării dozei la inițierea tratamentului. Capsulele trebuie administrate cu alimente, înghițite întregi, cu apă, și nu trebuie mestecate sau zdrobite. Doza zilnică de 100 mg de două ori pe zi este recomandată a fi utilizată numai la pacienții care nu tolerează doza zilnică de 150 mg de două ori pe zi. Dacă este omisă o doză, administrarea trebuie reluată cu următoarea doză recomandată, conform programului de administrare, pacientul nu trebuie să utilizeze o doză suplimentară. Doza zilnică maximă recomandată de 300 mg nu trebuie depășită.

Durata: Nintedanibum se administrează pe o perioadă nedefinită. Tratamentul va fi oprit în caz de efecte secundare semnificative care nu răspund la scăderea dozei precum și în cazul în care medicul curant consideră că tratamentul nu este eficient.

b) tratament cu pirfenidonum:

Doze: Medicamentul se administrează pe cale orală, fiind necesară titrarea dozei la inițierea tratamentului. Zilele 1-7: o capsulă de trei ori pe zi (801 mg/zi). Zilele 8-14: două capsule de trei ori pe zi (1602 mg/zi). Doza uzuală se ia începând cu ziua 15: trei capsule a 267 mg de trei ori pe zi (2403 mg/zi), la interval de 8 ore. Medicamentul se ia asociat cu alimente pentru a evita intoleranța digestivă (greață). Doza uzuală poate fi scăzută în caz de efecte adverse, până la cantitatea tolerată de pacient, dacă reacțiile

adverse sunt severe se poate intrerupe tratamentul 1-2 saptamani. Nu se recomandă doze mai mari de 2403 mg/zi pentru niciun pacient. Intreruperea tratamentului mai mult de 14 zile necesită reluarea tratamentului cu schema initială

Durata: Pirfenidonum se administrează pe o perioadă nedefinită. Tratamentul va fi oprit în caz de efecte secundare semnificative care nu răspund la scăderea dozei precum și în cazul în care medicul curant consideră că tratamentul nu este eficient.

NOTA. Cele doua medicamente antifibrotice nu se asoiaza.

Efecte secundare. Medicul pneumolog curant este obligat să informeze pacientul asupra potențialelor efecte secundare și de a obține confirmarea în scris a acestei informări

Monitorizarea tratamentului

Este obligația medicului pneumolog curant. Ea constă în:

- Clinic și biologic (transaminaze, bilirubina, fosfataza alcalină) cel puțin o dată pe lună în primele 6 luni apoi minim o dată la trei luni
- Funcțional respirator cel puțin de trei ori pe an (minim spirometrie și DLco)
- Imagistic cel puțin o dată pe an prin examen CT (de înaltă rezoluție cu secțiuni subțiri sub 3 mm)

Oprirea tratamentului cu medicație antifibrotică:

- a. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul contrar indicației medicale.
- b. Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranței la tratament care nu răspunde la scăderea dozei, sau în cazul unui efect considerat insuficient.
- c. Refuzul pacientului de a efectua investigațiile necesare monitorizării fibrozei pulmonare idiopatice (vezi paragraful monitorizare).

Contraindicații:

a) contraindicații utilizare nintedanibum:

- Hipersensibilitate la nintedanibum sau excipienți
- Hipersensibilitate la arahide sau soia
- Insuficiența hepatică moderată și severă (Clasa Child-Pugh B sau C) sau anomalii biologice hepatice (ALAT sau ASAT > 3 X N)
- Insuficiența renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min)
- Afectiuni congenitale cu risc hemoragic- Sindroame de hipocoagulabilitate congenitale
- Tratament cu anticoagulante, indiferent de forma de administrare
- Accident vascular cerebral recent
- Ischemie miocardică acută, dacă pacientul se află în perioada de tratament cu nintedanibum se întrerupe administrarea
- Perforația gastrică intestinală, nu se permite reluarea tratamentului
- Precauții
- Monitorizarea cardiologică atentă a pacienților cu interval QT lung
- Se oprește înaintea oricărei intervenții chirurgicale și se poate relua după minim 4 săptămâni postoperator, dacă pacientul este considerat vindecat,

b) contraindicații utilizare pirfenidonum:

Hipersensibilitate la pirfenidonă sau excipienți

Insuficiența hepatică severă (Clasa Child-Pugh C) sau anomalii biologice hepatice (bilirubina totală > x 1-2 N, ALAT sau ASAT > 3 X N și fosfataza alcalină > x 2,5 N)

Insuficiența renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min)

Prescriptori

Tratamentul va fi inițiat de medicul pneumolog curant și poate fi continuat și de medicul pneumolog din teritoriu în baza scrisorii medicale emisă de medicul pneumolog curant.

Modalități de prescriere:

Medicul pneumolog curant va întocmi un dosar ce va consta în:

1. Istoricul clinic al pacientului (ce va prezenta detalii asupra criteriilor de includere/excludere)
2. Raportul CT însoțit de imagini pe CD sau stick de memorie
3. Raportul anatomopatologic dacă este cazul
4. Explorare funcțională respiratorie (minim spirometrie și DLco)
5. Alte investigații care să certifice îndeplinirea criteriilor de includere/excludere
6. Declarație de consimțământ informat a pacientului privind tratamentul recomandat
7. Fișa pacientului tratat cu medicație antifibrotică.

Consimțământul este obligatoriu la inițierea tratamentului, precum și pe parcursul acestuia, dacă: se schimbă schema terapeutică sau pacientul trece în grija altui medic pneumolog curant. Medicul pneumolog curant are obligația de a păstra originalul consimțământului informat, care face parte integrantă din dosarul pacientului.

ANEXA 1

Criterii de clasificare a imaginilor CT de fibroză pulmonară:

1. Pneumonie Interstițială Uzuală (UIP) tipică (toate cele 4 elemente prezente)
 - Leziunile de fibroză predomină subpleural și bazal
 - Imaginile sunt de tip reticular
 - Prezența aspectului de "fagure de miere" cu sau fără bronșiectazii de tracțiune
 - Absența elementelor care să sugereze alt diagnostic (oricare de la punctul 3)
2. Pneumonie Interstițială Uzuală (UIP) posibilă (toate cele 3 elemente prezente)
 - Leziunile de fibroză predomină subpleural și bazal
 - Imaginile sunt de tip reticular
 - Absența elementelor care să sugereze alt diagnostic (oricare de la punctul 3)
3. Elemente care nu sugerează Pneumopatie Interstițială Uzuală (UIP) (oricare dintre aceste elemente)
 - Predominența leziunilor la nivelul zonelor pulmonare superioare sau mijlocii
 - Predominența peribronhovasculară a leziunilor pulmonare
 - Leziuni extinse în geam mat (mai extinse decât imaginile reticulare)
 - Micronoduli numeroși (bilaterali, cu predominență în lobii superiori)
 - Chiste aeriene multiple, bilaterale, la distanță de zonele de fibroză în fagure de miere

- Aspect în mozaic de opacifiere/air-trapping (bilateral, în cel puțin trei lobi)
- Condensare a cel puțin unui segment/lob pulmonar

ANEXA 2

Criterii histopatologice pentru diagnosticul de Pneumonie interstițială uzuală

1. Pneumopatie interstițială uzuală (UIP) tipică (toate cele 4 criterii)

- aspect de fibroză/distorsiune arhitectonică marcată, ± zone în fagure de miere, cu distribuție predominant subpleurală/paraseptală
- distribuție parcelară a fibrozei la nivelul parenhimului pulmonar
- prezența de focare fibroblastice
- absența aspectelor împotriva diagnosticului de UIP și care sugerează un diagnostic alternativ (vezi 4)

2. Pneumopatie interstițială uzuală (UIP) probabilă (toate cele trei criterii sau criteriul alternativ)

- aspect de fibroză/distorsiune arhitectonică marcată, ± zone în fagure de miere, cu distribuție predominant subpleurală/paraseptală
- prezența a unuia din (dar nu a ambelor): distribuție parcelară a fibrozei la nivelul parenhimului pulmonar SAU prezența de focare fibroblastice
- absența aspectelor împotriva diagnosticului de UIP și care sugerează un diagnostic alternativ (vezi 4)

SAU

- aspect exclusiv de fagure de miere

3. Pneumopatie interstițială uzuală (UIP) posibilă (toate cele trei criterii)

- afectare difuză sau parcelară a parenhimului pulmonar prin fibroză, cu sau fără inflamație interstițială asociată
- absența altor aspecte caracteristice pentru UIP (vezi 1)
- absența aspectelor împotriva diagnosticului de UIP și care sugerează un diagnostic alternativ (vezi 4)

4. Aspect non-UIP (oricare din cele de mai jos)

- membrane hialine
- pneumonie în organizare
- granuloame
- infiltrat celular inflamator interstițial marcat la distanță de zone de fagure de miere
- predominanță peribronhovasculară a leziunilor
- alte aspecte care sugerează un diagnostic alternativ

DCI: RITUXIMABUM

I. Indicatii:

1. Limfom nonHodgkin difuz cu celula mare B CD20+
2. Limfom folicular CD20+ stadiul III-IV
3. Leucemia limfatica cronica CD20+
4. Alte tipuri de limfoame CD20+ (limfom de manta, limfom Burkitt, etc)

II. Criterii de includere:

1. Limfom nonHodgkin difuz cu celula mare B CD20+, in asociere cu chimioterapia tip **CHOP sau CHOP-like**.
2. Limfom folicular CD20+ stadiul III-IV:
 - netratat anterior, in asociere cu chimioterapie
 - chimioresistent in asociere cu chimioterapie sau in monoterapie
 - care a recidivat ≥ 2 ori dupa chimioterapie in asociere cu chimioterapie sau in monoterapie
3. Leucemia limfatica cronica CD20+ netratata anterior sau recazuta, in asociere cu chimioterapie,
4. **Alte tipuri de limfoame CD20+ (limfom de manta, limfom Burkitt, etc)**
5. **Terapie de mentinere (administrat la 2-3 luni, timp de 2 ani):**
 - a. Limfomul folicular CD20+ netratat anterior care a raspuns la terapia de inductie
 - b. Limfomul folicular CD20+ refractar/recidivat care a raspuns la tratamentul de inductie

III. Criterii de excludere:

1. Infectii severe, active
2. Hepatita cronica VHB+ activa
3. Hipersensibilitate la substanta activa, la proteinele de soarece sau la excipientii din compozitia produsului.
4. Pacienti sever imunocompromisi.

IV. Metode de diagnostic:

- hemoleucograma+formula leucocitara
- examen medular
- imunofenotiparea limfocitelor din sange sau maduva prin **citometrie în flux**
- examen histopatologic cu imunohistochimie: **biopsia** - de cele mai multe ori ganglionara - urmata de **examenul histopatologic și imunohistochimic** permite incadrarea limfoproliferarii în categoria malignitatilor, stabilirea tipului limfocitelor afectate (limfocite B CD20 pozitive, limfocite T) și forma de limfom (agresiv sau indolent). Se poate pune astfel și diagnosticul diferential excluzandu-se alte proliferari benigne sau maligne precum și alte cauze de adenopatii.

* De retinut, diagnosticul histopatologic și imunohistochimic sau **imunofenotiparea prin citometrie in flux sunt obligatorii.**

- probe biochimice: fibrinogen, proteina C reactiva, lacticodehidrogenaza

serica, functia renala, functia hepatica

- **examele imagistice** (radiografie, ecografie, tomografie) permit completarea diagnosticului și stadializarea (stabilirea gradului de extensie al bolii la diagnostic).
- Testele citogenetice si de biologie moleculara aduc suplimentar elemente de prognostic, dar nu sunt obligatorii pentru stabilirea diagnosticului.
- Testarea infectiei cu virusul hepatitic B trebuie efectuata la toti pacientii inaintea inceperii tratamentului cu rituximab (cel puțin AgHBs si anti HBc) deoarece pacientii cu hepatita activa trebuiesc exclusi din tratament iar cei cu serologie pozitiva trebuie sa fie evaluati si sa primeasca acordul specialistului hepatolog.

V. Tratament :

A. LMNH: asociat cu chimioterapie:

- a. 375 mg/m^2 – administrare intravenoasa in ziua 1 a fiecarui ciclu pentru 8 cicluri la 14 zile sau 21 zile sau
- b. 375 mg/m^2 – administrare intravenoasa in ziua 1 a primului ciclu, urmata in ciclurile ulterioare de rituximab forma subcutanata in doza fixa de 1400 mg in ziua 1 a fiecarui ciclu – total 8 cicluri

B. LMNH: monoterapie – 375 mg/m^2 /saptamana-administrare intravenoasa X 4 saptamani

C. LLC: asociat cu chimioterapie = 6 cicluri la 28 zile (375 mg/m^2 administrare intravenoasa in ziua 0 a primului ciclu urmat de 500 mg/m^2 administrare intravenoasa in ziua 1 a urmatoarelor 5 cicluri)

D. LMNH - Tratament de mentinere:

- a. 375 mg/m² administrare intravenoasa la 2 luni timp de 2 ani (12 aplicatii) sau la 3 luni timp de 2 ani (8 aplicatii)
- b. 1400 mg (doza fixa) administrare subcutanata, la 2 luni timp de 2 ani (12 aplicatii) sau la 3 luni timp de 2 ani (8 aplicatii)

VI. **Monitorizarea tratamentului :**

- Monitorizare hematologica
- Pacientii trebuiesc monitorizati la intervale regulate din punct de vedere neurologic (aparitia unor simptome neurologice noi sau agravarea unora preexistente) pentru depistarea timpurie a instalarii leucoencefalopatiei multifocale progresive; daca se depisteaza astfel de semne sau apar semne ce nu pot fi clar atribuite acestei afectiuni tratamentul se intrerupe definitiv sau pana la clarificarea etiologiei simptomelor.
- Monitorizare atenta cardiologica la pacientii cu istoric de boala cardiaca sau chimioterapie cardiotoxica
- Monitorizare hepatica – risc de reactivare a hepatitei VHB+

VII. **Intreruperea tratamentului:**

- a. progresia bolii sub tratament și pierderea beneficiului clinic
- b. toxicitate inacceptabila
- c. reactivare hepatita B
- d. aparitia leucoencefalopatiei multifocale progresive
- e. infectii severe, active.

VIII. **Prescriptori:** Inițierea se face de către medicii din specialitatile hematologie sau oncologie medicală, după caz iar continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz.”

DCI: ANAGRELIDUM

I. Indicația terapeutică: Trombocitemia esentiala

II. Criterii de includere în tratament

Diagnostic pozitiv de trombocitemie esentiala.

Decizie individualizată în funcție de număr trombocite, vârstă, simptomatologie clinică și anamneză, viteza de creștere a numărului de trombocite după diagnostic, afecțiuni concomitente și factori de risc pentru accidente tromboembolice.

Criterii de risc pentru tromboza și embolism:

- a) Vârsta peste 60 de ani
- b) Antecedente trombohemoragice
- c) Numărul plachetelor (peste $1000 \times 10^9/L$)
- d) Factorii adiționali de risc: trombofilia moștenită (deficiențe de proteine C și S, mutația Leiden a FV, deficiența antitrombina, etc). Nivelurile foarte crescute ale FII și FVIII, ca și nivelurile scăzute ale FXII, trebuie luate în considerare (dacă sunt dozate). Alți factori de risc recunoscuți includ sindromul antifosfolipidic, formele clinice avansate ale ATS arterelor coronare, cerebrale, etc., status hipercoagulabil din timpul sarcinii, infecții sistemice, afecțiuni maligne adiționale, intervenții chirurgicale majore.

III. Criterii de excludere

- hipersensibilitate la ANG sau la oricare dintre excipienții medicamentului
- insuficiență hepatică moderată sau severă
- insuficiența renală severă (clearance al creatininei $<30 \text{ ml/min}$).
- afecțiuni cardiovasculare de grad 3 cu un raport risc/beneficiu negativ sau de grad 4 (Grupul Oncologic din Sud-Vest)

În caz de rezistență terapeutică la anagrelidă, trebuie avute în vedere alte tipuri de tratament.

În timpul tratamentului, numărarea trombocitelor trebuie efectuată regulat.

IV.Tratament (doze, condițiile de scadere a dozelor, perioada de tratament)

Tratamentul trebuie inceput cu 0,5mg/zi timp de o saptamana si doza trebuie crescuta saptamanal cu 0,5mg/zi pana cand este atins efectul terapeutic dorit. In mod normal, un raspuns terapeutic este vizibil in 2 saptamani in cazul administrarii de doze cuprinse intre 1 pana la 3 mg/zi. Doza totala zilnica trebuie impartita in 2 la fiecare 12 ore sau in 3 la fiecare 8 ore.

Doza totala zilnica nu trebuie sa depaseasca 5 mg.

Obiectivul terapeutic al terapiei trombo-reductive trebuie sa fie normalizarea numarului de plachete (sub $400 \times 10^9/L$) la pacientii cu risc crescut cu indicatie pentru agenti trombo-reductivi, mai ales la cei cu risc trombofilic aditional. La pacientii cu risc scazut fara factori aditionali trombofilici (indicatia pentru terapia citoreductiva s-a bazat exclusiv pe numarul crescut de plachete) obiectivul de a reduce numarul de plachete sub $600 \times 10^9/L$ pare satisfactor.

Tratamentul de mentinere este intotdeauna necesar. Tratamentul se mentine toata viata.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici si periodicitate)

Răspunsul terapeutic trebuie controlat periodic.

Numararea trombocitelor trebuie facuta saptamanal pana la atingerea raspunsului optim (normalizarea numarului de trombocite sau reducere sub 600.000/mm³ sau scadere de 50%).

Dupa aceea controlul numarului de trombocite se va face la intervale regulate la aprecierea medicului.

Precautie la pacientii cu tulburari cardiace relevante; monitorizare atenta pentru evidentierea unui efect asupra intervalului QT.

Monitorizare hepato-renala.

Se recomanda precautie in utilizarea la copii si adolescenti.

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Anagrelide

- Intoleranta/hipersensibilitate la administrarea ANG
 - Reactii adverse
 - Esec terapeutic
- I. **Prescriptori** – medici hematologi si oncologi dupa caz

DCI: INTERFERON ALFA 2B

A. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:

- Leucemie cu celule păroase

I. CRITERII DE INCLUDERE:

- Tratamentul pacienților cu leucemie cu celule păroase.

II. TRATAMENT (doze, condițiile de scadere a dozelor, perioada de tratament):

- **Doza recomandată** este de **2 milioane UI/m²**, administrată **subcutanat, de trei ori pe săptămână** (o dată la două zile), **atât pentru pacienții care au fost, cât și pentru cei care nu au fost supuși splenectomiei**.
- La majoritatea pacienților cu leucemie cu celule păroase, **normalizarea uneia sau mai multor variabile** hematologice **apare** într-o perioadă de **una până la două luni** de tratament cu Interferon alfa 2b.
- **Ameliorarea celor trei variabile hematologice** (numărul de granulocite, numărul de trombocite și nivelul de hemoglobină) poate necesita **șase luni sau mai mult**.
- Dacă boala nu prezintă o evoluție rapidă sau dacă nu se manifestă o intoleranță severă, trebuie menținută această schemă de tratament.

III. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate):

- **Funcția hepatică, formula leucocitară** trebuie să se monitorizeze pe parcursul tratamentului.
- Pe durata tratamentului, monitorizarea **simptomatologiei psihiatrice**, control **periodic al vederii**, monitorizarea **nivelului lipidelor**.
- La pacienții care prezintă **febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii**, trebuie să se efectueze **radiografii pulmonare**.
- Pacienții cu **semne sau simptome de tulburare autoimună** trebuie urmăriți cu atenție.

IV. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

- **Reacții adverse:**
 - o Întrerupere tratament în caz de:
 - **afecțiuni psihice și ale SNC:** depresie, ideeație suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid;
 - **reacții de hipersensibilitate acută** (urticarie, angioedem, constricție bronșică, anafilaxie);
 - **evenimente adverse pulmonare** (infiltrate pulmonare, pneumonita și pneumonia), se intrerupe dacă este cazul;

- dacă apar **afecțiuni oftalmologice** noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului
- **Co-morbidități:**
 - **Afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente.** Utilizarea interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată.
 - **Aritmiile cardiace** (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului.
 - Tratamentul cu Interferon alfa 2b trebuie întrerupt la **pacienții cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare.**

V. PRESCRIPTORI:

- Medicii Hematologi, Oncologi

B. DEFINIȚIA AFECȚIUNII

- Leucemie mieloidă cronică

I. CRITERII DE INCLUDERE (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):

- Leucemie mieloidă cronică: **monoterapie:** tratamentul pacienților adulți cu cromozom Philadelphia prezent sau leucemie mieloidă cronică cu translocăție bcr/abl pozitivă.

II. TRATAMENT (doze, condițiile de scadere a dozelor, perioada de tratament):

- **Doza recomandată** de Interferon alfa 2b este de **4 până la 5 milioane UI/m²**, administrate **zilnic, subcutanat**.
- S-a demonstrat că **unii pacienți obțin un beneficiu** în urma tratamentului cu Interferon alfa 2b , **5 milioane UI/m²**, administrat **zilnic, subcutanat, în asociere cu citarabina (Ara-C), 20 mg/m²**, administrată zilnic, subcutanat, timp de **10 zile pe lună (până la o doză maximă zilnică de 40 mg)**.
- Când numărul de celule sanguine albe este sub control, **pentru a menține remisia** hematologică trebuie să se administreze **doza maximă tolerată de Interferon alfa 2b** (4 -5 milioane UI/m² și zi).

III. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate):

- **Funcția hepatică, formula leucocitară** trebuie să se monitorizeze pe parcursul tratamentului.
- Pe durata tratamentului, monitorizarea **simptomatologiei psihiatrice**, control periodic al **vederii**, monitorizarea nivelului **lipidelor**.

- La pacienții care prezintă **febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii**, trebuie să se efectueze **radiografii pulmonare**.
- Pacienții cu **semne sau simptome de tulburare autoimună** trebuie urmăriți cu atenție.

IV. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

- **Reacții adverse:**
 - o Întrerupere tratament în caz de:
 - **afecțiuni psihice și ale SNC:** depresie, ideeație suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid;
 - **reacții de hipersensibilitate acută** (urticarie, angioedem, constricție bronșică, anafilaxie);
 - **evenimente adverse pulmonare** (infiltrate pulmonare, pneumonita și pneumonia), se întrerupe dacă este cazul;
 - dacă apar **afecțiuni oftalmologice** noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului
- **Co-morbidități:**
 - **Afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente.** Utilizarea interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată.
 - **Aritmiile cardiace** (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului.
 - Tratamentul cu Interferon alfa 2b trebuie întrerupt la **pacienții cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare.**

Non-responder:

- Tratamentul cu Interferon alfa 2b trebuie **întrerupt după 8 - 12 săptămâni, dacă nu se realizează cel puțin o remisie hematologică parțială sau o citoreducție relevantă** din punct de vedere clinic.

V. PRESCRIPTORI:

- Medicii Hematologi, Oncologi (dacă este cazul)

C. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:

- Limfom folicular

I. CRITERII DE INCLUDERE (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):

- Tratamentul **limfomului folicular cu o încărcătură tumorală mare, ca terapie adjuvantă la chimioterapia asociată de inducție**, cum ar fi o schemă asemănătoare schemei CHOP.
- **Încărcătura tumorală mare** este definită ca având cel puțin una dintre următoarele caracteristici:
 - o masă tumorală mare (> 7 cm),
 - o apariția unui număr de 3 sau mai multe determinări ganglionare (fiecare > 3 cm),
 - o simptome sistemice (pierdere în greutate > 10%, febră > 38° C, timp de peste opt zile sau transpirații nocturne),
 - o splenomegalie depășind zona ombilicului,
 - o obstrucție majoră a organelor sau sindrom de compresie,
 - o afectare orbitală sau epidurală,
 - o efuziune seroasă sau leucemie.

II. TRATAMENT (doze, condițiile de scadere a dozelor, perioada de tratament):

- Interferon alfa-2b poate fi administrat **subcutanat, ca adjuvant la chimioterapie**, în doză de **5 milioane UI, de trei ori pe săptămână** (o dată la două zile), timp **de 18 luni**.
- Sunt recomandate schemele de tratament de tip CHOP.

III. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate):

- **Funcția hepatică, formula leucocitară** trebuie să se monitorizeze pe parcursul tratamentului.
- Pe durata tratamentului, monitorizarea **simptomatologiei psihiatrice**, control periodic al **vederii**, monitorizarea nivelului **lipidelor**.
- La pacienții care prezintă **febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii**, trebuie să se efectueze **radiografiile pulmonare**.
- Pacienții cu **semne sau simptome de tulburare autoimună** trebuie urmăriți cu atenție.

IV. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

- **Reacții adverse:**
 - o Întrerupere tratament în caz de:
 - **afecțiuni psihice și ale SNC:** depresie, ideeație suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid;
 - **reacții de hipersensibilitate acută** (urticarie, angioedem, constricție bronșică, anafilaxie);
 - **evenimente adverse pulmonare** (infiltrate pulmonare, pneumonită și pneumonia), se întrerupe dacă este cazul;
 - dacă apar **afecțiuni oftalmologice** noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului
- **Co-morbidități:**

- **Afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente.** Utilizarea interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată.
- **Aritmiile cardiace** (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului.
- Tratamentul cu Interferon alfa 2b trebuie întrerupt la **pacienții cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare.**

V. bPRESCRIPTORI:

- Medicii Hematologi, Oncologi (daca este cazul)

D. DEFINIȚIA AFECȚIUNII

- Mielom multiplu

I. CRITERII DE INCLUDERE (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):

- Ca **terapie de întreținere, la pacienții la care s-a obținut o remisiune obiectivă** (o scădere cu peste 50% a proteinelor mielomatoase), ca urmare a chimioterapiei inițiale de inducție, **reinducție** și sau **postautotransplant de celule stem hematopoietice.**

II. TRATAMENT (doze, condițiile de scadere a dozelor, perioada de tratament):

- Mielom multiplu: **Terapie de întreținere:** La pacienții care se află în **faza de platou** (o reducere de peste 50% a proteinei mielomatoase) **după chimioterapia inițială** de inducție, interferon alfa-2b poate fi administrat în **monoterapie, subcutanat, în doză de 3 milioane UI/m², de trei ori pe săptămână** (o dată la două zile).

III. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate):

- **Funcția hepatică, formula leucocitară** trebuie să se monitorizeze pe parcursul tratamentului.
- Pe durata tratamentului, monitorizarea **simptomatologiei psihiatrice**, control periodic al **vederii**, monitorizarea nivelului **lipidelor**.
- La pacienții care prezintă **febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii**, trebuie să se efectueze **radiografii pulmonare.**
- Pacienții cu **semne sau simptome de tulburare autoimună** trebuie urmăriți cu atenție.

IV. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

- **Reacții adverse:**
 - o Întrerupere tratament în caz de:
 - **afecțiuni psihice și ale SNC:** depresie, ideeație suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid;
 - **reacții de hipersensibilitate acută** (urticarie, angioedem, constricție bronșică, anafilaxie);
 - **evenimente adverse pulmonare** (infiltrete pulmonare, pneumonita și pneumonia), se întrerupe dacă este cazul;
 - dacă apar **afecțiuni oftalmologice** noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului
- **Co-morbidități:**
 - **Afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente.** Utilizarea interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată.
 - **Aritmiile cardiace** (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului.
 - Tratamentul cu Interferon alfa 2b trebuie întrerupt la **pacienții cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare.**

V. PRESCRIPTORI:

- Medicii Hematologi, Oncologi

E. DEFINIȚIA AFECȚIUNII

- Sindroame mieloproliferative cronice fara cromozom Philadelphia (policitemia vera (PV), trombocitemia esentiala (ET) si mielofibroza primara (PMF))

I. STADIALIZAREA AFECȚIUNII:

- Diagnosticul se stabilește conform criteriilor OMS
- Stabilirea categoriei de risc conform sistemelor de scor prognostic internationale

II. CRITERII DE INCLUDERE (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici, etc):

- Policitemia vera – high risk (varsta >60 ani si/sau istoric de tromboza) : tratament de linia 1 si linia a-2 a
- Trombocitemia esentiala – high risk (varsta >60 ani si/sau istoric de tromboza) : tratament de linia 1 si linia a-2 a
- Mielofibroza primara – (IPSS-International Prognostic Scoring System) – in cazuri selectate (in special in stadiul hiperproliferativ) .

- Sindroame mieloproliferative cronice fara cromozom Philadelphia, simptomatice, ce necesita tratament, in sarcina.
- Intoleranta/rezistenta la hidroxiuree sau alte droguri
- Pacienti tineri ce necesita tratament cu hidroxiuree pe timp indelungat

III. **TRATAMENT** (doze, conditiile de scadere a dozelor, perioada de tratament):

- PV: se incepe cu 3MU de 1-2X/saptamana cu posibilitatea cresterii lente pana la maximum 3MU /zi
- ET: se incepe cu 3MU de 1-2X/saptamana cu posibilitatea cresterii lente pana la maximum 3MU /zi
- PMF: 0,5 – 1,5 MU X3/saptamana cu posibilitatea cresterii la 15 MUX3/saptamana

IV. **MONITORIZAREA TRATAMENTULUI** (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate):

- Este necesară efectuarea de **examene hematologice complete** atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Interferon alfa 2b.
- O **atenție deosebită** trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2b la pacienții cu **depresie medulară severă**, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.
- Este recomandată **supravegherea periodică neuropsihiatrică** a pacienților.
- Tratamentul cu Interferon alfa 2b produce rareori **hiperglicemie** și se va controla periodic **glicemia**. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară **reevaluarea tratamentului antidiabetic**.

V. **CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:**

- **Reacții adverse:**
 - o Întrerupere tratament în caz de:
 - **afecțiuni psihice și ale SNC:** depresie, ideatie suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid,
 - reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioderm, constricție bronșică, anafilaxie).
 - o În cazul existenței de **disfuncții renale, hepatice sau medulare uşoare sau medii**, este necesară **monitorizarea atentă** funcțiilor acestor organe.
 - o Este recomandată **supravegherea periodică neuropsihiatrică** a tuturor pacienților. S-a observat în cazuri rare tendința la suicid la pacienții în cursul tratamentului cu Interferon alfa 2b; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului.
 - o O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2b la pacienții cu **depresie medulară severă**, acesta având un efect

supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.

- Este necesară efectuarea de **examene hematologice complete** atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Interferon alfa 2b.

- **Co-morbiditati:**

- O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2b la pacienții cu **depresie medulară severă**, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.
- Este recomandată **supravegherea periodică neuropsihiatrică** a pacienților.
- Tratatamentul cu Interferon alfa 2b produce rareori **hiperglicemie** și se va controla periodic **glicemia**. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

VI. **PRESCRIPTORI:**

- Medici Hematologi, Oncologi

F. Definiția afecțiunii

- Melanom Malign

I. Stadializarea afecțiunii Interferon alfa 2b este indicat în stadiile: IIB, IIC, IIIA, B, C de Melanom Malign

II. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

Interferon alfa 2b este indicat ca terapie adjuvantă la pacienții care după intervenția chirurgicală nu mai prezintă tumoră, dar la care există un risc crescut de recurență sistemică, de exemplu pacienții cu interesare primară sau recurentă (clinică sau patologică) a ganglionilor limfatici.

III. Criterii de excludere din tratament:

- Hipersensibilitate acută la substanța activă sau la oricare dintre excipienții (urticarie, angioedem, constricție bronșică, anafilaxie)
- Granulocitele $< 500/\text{mm}^3$
- ALT/AST $> 5 \times$ limita superioară a valorii normale

- Antecedente de afecțiuni cardiace severe preexistente, de exemplu insuficiență cardiacă congestivă necontrolată, infarct miocardic recent, tulburări de ritm cardiac severe
- Disfuncție renală sau hepatică severă; incluzând cea produsă de metastaze
- Epilepsie și/sau funcție compromisă a sistemului nervos central (SNC)
- Hepatită cronică cu ciroză hepatică decompensată
- Hepatită cronică la pacienți care sunt sau au fost tratați recent cu medicamente imunosupresoare, excluzând întreruperea pe termen scurt a corticosteroizilor.
- Hepatită autoimună sau altă boală autoimună în antecedente
- Transplant cu tratament imunosupresor
- Afecțiune tiroidiană preexistentă, cu excepția cazului în care aceasta poate fi controlată prin tratament convențional
- Existența sau antecedente de boală psihică severă, în special depresie severă, ideeație suicidară sau tentativă de suicide
- Alăptarea

IV. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Hipersensibilitate acută la substanța activă sau la oricare dintre excipienții (urticarie, angioedem, constricție bronșică, anafilaxie)
- Granulocitele $< 500/\text{mm}^3$ (întrerupere temporară a administrării medicamentului) sau Granulocitele $< 250/\text{mm}^3$ (întrerupere permanentă a administrării medicamentului)
- ALT/AST $> 5 \times$ limita superioară a valorii normale (întrerupere temporară a administrării medicamentului), sau ALT/AST $> 10 \times$ limita superioară a valorii normale (întrerupere permanentă a administrării medicamentului)
- Intoleranța persistentă după ajustarea dozei de interferon alfa 2b
- Evenimente adverse pulmonare (infiltrate pulmonare, pneumonita și pneumonia),
- Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare)
- Prelungirea markerilor de coagulare la pacienții cu hepatită cronică
- Afecțiuni oftalmologice noi sau agravarea cele preexistente
- Depresie, ideeație suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid
- Alăptarea

V. Tratament

Terapie de inducție: interferon alfa-2b intravenos, 20 milioane UI/m² zilnic, timp de 5 zile/săptămână, timp de 4 săptămâni;

Tratament de întreținere, 10 milioane UI/m² subcutanat, de 3 ori pe săptămână (o dată la două zile), timp de 48 săptămâni.

Alternativa de tratament – regimul cu doze medii / mici (pentru pacienții cu toleranță dificilă la dozele mari): interferon alfa-2b subcutanat, 3 milioane UI/m², 3 zile pe săptămână.

VI. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Testele hematologice standard și analizele de biochimie a sângelui (numărul total și diferențiat de elemente sanguine, numărul de trombocite, electroliți, enzime hepatice,

proteine serice, bilirubină serică și creatinină serică) trebuie efectuate la toți pacienții înainte și apoi periodic în timpul tratamentului sistemic cu interferon alfa 2b

Funcția hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze săptămânal în timpul fazei de inducție a terapiei și lunar în timpul fazei de întreținere a terapiei

Electrocardiograma trebuie efectuată înainte și în timpul tratamentului cu interferon alfa 2b la pacienții cu tulburări cardiace preexistente și/sau care sunt în stadii avansate de cancer

Înainte de inițierea tratamentului, la toți pacienții trebuie efectuat un examen oftalmologic

Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor.

La pacienții care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografii pulmonare.

Pacienții cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriți cu atenție.

VII. Reluarea tratament

După remiterea reacției adverse, tratamentul se va relua la 50% din doza anterioară.

- I. **Prescriptori** Medici specialiști oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicii oncologi sau în baza scrisorii medicale de către medicii desemnați.

G. Definiția afecțiunii

Tumora carcinoidă

I. Stadializarea afecțiunii - Tumora carcinoidă

II. Criterii de includere (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

Tratamentul tumorilor carcinoide cu metastaze limfatice ganglionare sau hepatice și cu "sindrom carcinoid".

III. Tratament (doze, condițiile de scadere a dozelor, perioada de tratament)

Doza uzuală este de 5 milioane UI (3 - 9 milioane UI), administrată subcutanat, de trei ori pe săptămână, (o dată la două zile). Pentru pacienții cu boală avansată, poate fi necesară o doză zilnică de 5 milioane UI. Tratamentul trebuie întrerupt temporar în timpul și după intervenția chirurgicală. Tratamentul trebuie continuat cât timp pacientul răspunde la tratamentul cu interferon alfa-2b.

IV. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Funcția hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze pe parcursul tratamentului. Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor. La pacienții care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografii

pulmonare. Pacienții cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriți cu atenție.

V. Criterii de excludere din tratament:

- Reacții adverse

Întrerupere tratament în caz de afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideeație suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid; reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioedem, constricție bronșică, anafilaxie); evenimente adverse pulmonare (infilttrate pulmonare, pneumonita și pneumonia), se întrerupe dacă este cazul; dacă apar afecțiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului

- Co-morbidități

Afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente. Utilizarea interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată.

Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului. Tratamentul cu IntronA trebuie întrerupt la pacienții cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare.

- Non-responder NA

- Non-compliant NA

Reluare tratament (condiții) - NA

VI: Prescriptori- Medici specialiști oncologie medicală”

DCI: BUPROPIONUM

I. Forme farmaceutice: Forme farmaceutice orale

II. Indicații: Episod depresiv major

III. Doze: 150 - 300 mg/zi

IV. Criterii de includere: Diagnostic ICD 10

V. Monitorizare: Toleranță, eficacitate, comorbidități

VI. Evaluare: 1 - 2 luni

VII. Prescriptori:

Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie sau medic de familie, care poate continua prescrierea pentru o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale transmise de medicul specialist psihiatru .

DCI: EPOETINUM

I. Indicația terapeutică

1. Tratamentul anemiei și simptomelor asociate la pacienții adulți cu cancer (tumori solide, sindroame limfoproliferative (ex: limfoame maligne, mielom multiplu, etc)), la care se administrează chimioterapie.
2. Tratamentul anemiei și simptomelor asociate la pacienții cu sindroame mielodisplazice

II. Criterii de includere în tratament

- Tratamentul trebuie inițiat numai la pacienții adulți cu cancer la care se administrează chimioterapie ce prezintă anemie medie (limitele hemoglobinei de 8 până la 10 g/dl), fără deficit de fier. Simptomele și urmările anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și contextul general al bolii; este necesară o evaluare de către medic a evoluției clinice și a stării fiecărui pacient.
- Tratament de prima linie a anemiei simptomatice din sindroamele mielodisplazice cu risc scăzut sau intermediar-1 la care eritropoetina serică $\leq 500 \text{ mUI/ml}$.

III. Criterii de excludere

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- valori ale Hg $< 8 \text{ g/dL}$ în momentul inițierii tratamentului cu epoetine
- anemie de altă cauză (deficite de fier, folati, vitamina B12)
- pacienți cu aplazie eritroidă pură
- hipertensiune arterială grad înalt inadecvat controlată prin medicație antihipertensivă
- pacienți cu risc de a dezvolta tromboza venoasă profundă
- pacienți cu angina pectorală instabilă

IV. Tratament

Eritropoietinele trebuie administrate subcutanat la pacienții cu anemie medie (concentrația hemoglobinei < 10 g/dl [6,2 mmol/l] pentru a crește hemoglobina nu mai mult de 12 g/dl [7,5 mmol/l]).

Odată ce obiectivul terapeutic pentru un anumit pacient a fost atins, doza trebuie redusă cu 25-50% pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză pentru a menține hemoglobina la un nivel care controlează simptomele anemiei.

Pacienții trebuie atent monitorizați: dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l) doza trebuie redusă cu aproximativ 25-50%. Tratamentul trebuie întrerupt temporar dacă nivelurile hemoglobinei depășesc 13 g/dl (8,1 mmol/l). Tratamentul trebuie reluat cu doze cu aproximativ 25% mai mici decât doza anterioară după ce nivelurile hemoglobinei scad la 12 g/dl (7,5 mmol/l) sau mai jos.

Dacă hemoglobina crește cu mai mult de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în 4 săptămâni, doza trebuie scăzută cu 25-50%.

Terapia cu Epoetine trebuie întrerupta după maxim 3 luni după terminarea chimioterapiei, iar în cazul sindroamelor mielodisplazice - dacă nu se reușește atingerea obiectivului de scădere a necesarului transfuzional într-un interval de 6 luni.

Doze

1. Epoetina alpha

Doza inițială este de 150 UI/kg administrată subcutanat, de 3 ori pe săptămână sau 450 UI/kg subcutanat, o dată pe săptămână.

Trebuie ajustată doza în mod corespunzător pentru menținerea valorilor hemoglobinei în intervalul de concentrații dorite, între 10 și 12 g/dl (6,2 și 7,5 mmol/l).

Datorită variabilității intra-individuale, se pot observa ocazional concentrații individuale ale hemoglobinei care depășesc sau sunt inferioare intervalului de concentrații dorite ale hemoglobinei pentru un anumit pacient. Variabilitatea valorilor hemoglobinei trebuie controlată prin ajustarea dozei, luând în considerare un interval de concentrații dorite ale hemoglobinei cuprins între 10 g/dl (6,2 mmol/l) și 12 g/dl (7,5 mmol/l). Trebuie evitate concentrațiile hemoglobinei care depășesc constant 12 g/dl (7,5 mmol/l).

În cazul în care concentrația hemoglobinei a crescut cu cel puțin 1 g/dl (0,62 mmol/l) sau numărul reticulocitelor a crescut \geq 40000 celule/ μ l față de valorile inițiale după 4 săptămâni de tratament, doza trebuie să rămână la 150 UI/kg de 3 ori pe săptămână sau 450 UI/kg o dată pe săptămână.

În cazul în care concentrația hemoglobinei crește cu mai puțin de 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l) și numărul reticulocitelor a crescut cu < 40000 celule/ μ l față de valorile inițiale la un interval de 8-9 săptămâni de la inițiere se poate crește doza la 300 UI/kg de 3 ori pe săptămână. Dacă după încă 4 săptămâni de tratament cu 300 UI/kg de 3 ori pe săptămână, hemoglobina a crescut ≥ 1 g/dl ($\geq 0,62$ mmol/l) sau numărul reticulocitelor a crescut ≥ 40000 celule/ μ l, doza trebuie să rămână 300 UI/kg de 3 ori pe săptămână.

Se ajusteaza doza pentru menținerea concentrațiilor de hemoglobină între 10 g/dl 12 g/dl (6,2 și 7,5 mmol/l).

Dacă concentrația hemoglobinei crește cu mai mult de 2 g/dl (1,25 mmol/l) pe lună, sau dacă concentrația hemoglobinei depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), se reduce doza de epoetina alpha cu aproximativ 25 până la 50%.

2. Epoetina beta

Doza săptămânală inițială este de 30000 UI. Aceasta poate fi administrată sub forma unei singure injecții pe săptămână sau în doze divizate de 3 până la 7 ori pe săptămână. Doza poate fi ajustată în funcție de valoarea hemoglobinei în dinamica.

Valoarea hemoglobinei nu trebuie să depășească 12g/dL pe perioada tratamentului.

Doza maximă nu trebuie să depășească 60000 UI pe săptămână.

3. Epoetina zeta

Doza inițială recomandată este de 150 UI/kg. Aceasta este administrată de 3 ori pe săptămână, prin injectare subcutanată. Alternativ, se poate administra o singură doză inițială de 450 UI/kg o dată pe săptămână. În funcție de modul în care anemia răspunde la tratament, doza inițială poate fi ajustată de către medicul curant.

Valoarea hemoglobinei nu trebuie să depășească 12g/dL pe perioada tratamentului.

4. Darbepoietina

Doza inițială recomandată este de 500 μ g (6,75 μ g /kg), administrată o dată la 3 săptămâni. Săptămânal se poate administra doza care corespunde la 2,25 μ g/kgc. Dacă răspunsul clinic al pacientului este inadecvat după 9 săptămâni, atunci terapia ulterioară poate fi ineficăce.

V. Monitorizarea tratamentului:

Înainte de inițierea tratamentului:

- hemoleucograma completă cu frotiu de sânge periferic și reticulocite
- feritina serică sau sideremie și CTLF
- Vitamina B12, folati
- uree, creatinina
- medulograma (cazuri selecționate)
- Test Coombs (când se suspicionează existența hemolizei)
- Dozare eritropoietină serică (în cazul diagnosticului de sindrom mielodisplazic)

Toate cauzele anemiei trebuie luate in considerare si corectate anterior initierii terapiei cu Epoetine.

Periodic:

- hemoleucograma completa

Utilizare cu prudenta:

- pacientii cu afectiuni hepatice
- pacientii cu siclemie
- pacientii cu epilepsie

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Epoetine

1. În cazul în care concentrația hemoglobinei crește cu mai puțin de 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l) în 8-9 săptămâni de la inițiere față de valorile inițiale, răspunsul la tratament este puțin probabil și tratamentul trebuie întrerupt.
2. Tratamentul trebuie întrerupt temporar dacă nivelurile hemoglobinei depășesc 12 g/dl.
3. În cazul sindroamelor mielodisplazice - dacă nu se reușește atingerea obiectivului de scădere a necesarului transfuzional într-un interval de 6 luni.

VII. Prescriptori:

Tratamentul cu epoetine se inițiază și se continuă de către medicii din specialitățile hematologie și oncologie medicală. "

DCI: CYPROTERONUM

I. Definiția afecțiunii

- cancerul de prostată

II. Stadializarea afecțiunii

- a. Cancer prostatic localizat
- b. Cancer prostatic local avansat
- c. Cancer prostatic metastazat

III. Criterii de includere

a. Cancer prostatic localizat

Terapia hormonală se recomandă acestor pacienți dacă prezintă o recădere biochimică și prezintă:

- simptomatologie de progresie locală a bolii
- metastaze confirmate
- timp de dublare a PSA < 3 luni

b. Cancer prostatic local avansat

Terapie antiandrogenică adjuvantă pentru minim 2 ani pacienților supuși radioterapiei care au un scor Gleason ≥ 8 .

c. Cancer prostatic metastazat hormonodependent

IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Doza uzuală recomandată este de 100 mg acetat de ciproteron (2 comprimate) de două ori pe zi. Pentru diminuarea creșterii inițiale a hormonilor sexuali masculini în timpul tratamentului cu agoniști ai gonadotrofinei (LH-RH) doza inițială recomandată este de 100 mg acetat de ciproteron (2 comprimate) de două ori pe zi, timp de 5 - 7 zile, apoi 100 mg acetat de ciproteron (2 comprimate) de 2 ori pe zi timp de 3 - 4 săptămâni în asociere cu un analog agonist al gonadotrofinei (LH-RH) în doza uzuală recomandată.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici)

- teste pentru funcțiile hepatică și adrenocorticală, precum și determinarea numărului hematiilor din sânge.
- teste ale funcției hepatice înaintea începerii tratamentului și atunci când apar simptome sau semne care sugerează hepatotoxicitate.

VI. Criterii de excludere din tratament:

- Contraindicații

Sindrom Dubin-Johnson, sindrom Rotor, tumori hepatice în antecedente sau prezente (în carcinomul de prostată numai dacă acestea nu se datorează metastazelor), boli cașectizante (cu excepția carcinomului de prostată inoperabil), depresii cronice severe, manifestări tromboembolice în antecedente sau prezente, diabet sever cu modificări vasculare, anemie falcipară, hipersensibilitate la oricare dintre excipienții medicamentului.

- Non-responder

Cancer prostatic hormonorezistent

- Non-compliant

VII. Prescriptori

Medici specialiști oncologie medicală

DCI TRASTUZUMABUMUM

1. Tratamentul cancerului mamar incipient

I. Indicații:

- a) după intervenție chirurgicală, chimioterapie (neoadjuvantă sau adjuvantă) și radioterapie (dacă este cazul);
- b) după chimioterapia adjuvantă cu doxorubicină și ciclofosfamidă, în asociere cu paclitaxel sau docetaxel;
- c) în asociere cu chimioterapia adjuvantă constând în docetaxel și carboplatină;
- d) în asociere cu chimioterapia neoadjuvantă, urmată de terapia adjuvantă cu trastuzumab pentru boala avansată local (inclusiv inflamatorie) sau tumori cu diametrul > 2 cm.

II. Criterii de includere:

- a) vârstă peste 18 ani;
- b) ECOG 0-2;
- c) test FISH/CISH/SISH pozitiv pentru Her-2, sau IHC 3+, determinat în laboratoarele acreditate;
- d) Stadiile 1, 2, 3; ganglioni limfatici negativi și tumoră > 2 cm SAU ganglioni limfatici negativi, orice dimensiune a tumorii și grade de diferențiere 2-3 sau ganglioni limfatici pozitivi (tratament neo-adjuvant/adjuvant);
- e) FEVS > 50%.

III. Criterii de excludere/întrerupere definitivă/temporară (la latitudinea medicului curant):

- a) FEVS < 50% sau scăderea cu 15% față de valoarea inițială, fără normalizare în 4 săptămâni;
- b) afecțiuni cardiace importante (pacienții cu antecedente de infarct miocardic, angină pectorală care a necesitat tratament medical, cei care au avut sau au ICC (clasa II- IV NYHA), alte cardiomiopatii, aritmie cardiacă care necesită tratament medical, boală valvulară cardiacă semnificativă clinic, hipertensiune arterială slab controlată și exudat pericardic semnificativ din punct de vedere hemodinamic)
- c) pacienții care prezintă dispnee de repaus determinată de comorbidități

d) sarcina/alăptare;

e) Hipersensibilitate la trastuzumab, proteine murinice sau la oricare dintre excipienți

IV. Durata tratamentului: 52 de săptămâni sau până la recurența bolii, oricare apare prima; nu se recomandă prelungirea perioadei de tratament după un an.

V. Schema terapeutică săptămânală și la trei săptămâni - conform RCP VI. Monitorizare:

Funcția cardiacă trebuie evaluată la inițierea tratamentului și monitorizată pe parcursul acestuia, ori de câte ori este nevoie, inclusiv după încheierea tratamentului.

La pacienții la care se administrează chimioterapie conținând antracicline este recomandată monitorizarea ulterioară anuală o perioadă de până la 5 ani de la ultima administrare, sau mai mult dacă este observată o scădere continuă a FEVS.

Evaluare imagistică periodică.

VI. Întreruperea tratamentului

- Dacă procentul FEVS scade cu ≥ 10 puncte sub valoarea inițială și sub 50%, tratamentul trebuie întrerupt temporar și se repetă evaluarea FEVS în aproximativ 3 săptămâni; Dacă FEVS nu s-a îmbunătățit, sau a continuat să scadă, sau dacă a fost dezvoltată ICC simptomatică, trebuie avută serios în vedere întreruperea definitivă a tratamentului, cu excepția cazurilor în care se consideră că beneficiile pentru pacientul respectiv depășesc riscurile,

- în cazul recidivei bolii
- sarcina/alăptare;
- pacienții care prezintă dispnee de repaus determinată de complicațiile malignității avansate sau a comorbidităților
- decizia medicului oncolog curent
- deces pacientului

VII. Prescriptori: medici specialiști Oncologie medicală.

2. Tratamentul cancerului gastric metastazat

I. Indicații:

Trastuzumab în asociere cu capecitabină sau 5-fluorouracil și sare de platină este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu adenocarcinom gastric sau al joncțiunii gastro-esofagiene, metastazat sau local avansat (inoperabil), HER2 pozitiv, cărora nu li s-a administrat anterior tratament împotriva cancerului pentru boala lor metastatică.

Trastuzumab trebuie utilizat numai la pacienții cu cancer gastric avansat (metastazat sau inoperabil), ale căror tumori exprimă HER2 în exces, definite printr-un scor IHC 3+ sau printr-un scor IHC 2+ și confirmate printr-un rezultat FISH/ CISH/SISH.

II. Criterii de includere:

- a) vârstă peste 18 ani;
- b) ECOG 0-2;
- c) test IHC 3+, sau test IHC 2+ si test FISH/CISH/SISH pozitiv pentru Her2
- d) boală metastazat sau boală local avansata, inoperabila;
- e) FEVS $\geq 50\%$.

III. Criterii de excludere/ întrerupere definitivă/temporară (la latitudinea medicului curant):

- a. FEVS $< 50\%$ sau scăderea cu 15% față de valoarea inițială si fără a se normaliza în 4 săptămâni;
- b. afecțiuni cardiace importante (pacienții cu antecedente de infarct miocardic, angină pectorală care a necesitat tratament medical, cei care au avut sau au ICC (clasa II-IV NYHA), alte cardiomiopatii, aritmie cardiacă care necesită tratament medical, boală valvulară cardiacă semnificativă clinic, hipertensiune arterială slab controlată și exudat pericardic semnificativ din punct de vedere hemodinamic)
- c. pacienții care prezintă dispnee de repaus determinată de comorbidități
- d. sarcina/alăptare;
- e. hipersensibilitate la trastuzumab, proteine murinice sau la oricare dintre excipienți

IV. Durata tratamentului: până la progresie sau apariția unor efecte secundare care depășesc beneficiul terapeutic.

V. Schema terapeutică:

Schema terapeutică la trei săptămâni

Doză inițială de încărcare recomandată este de 8 mg/kg greutate corporală. Doza de întreținere recomandată, la intervale de trei săptămâni, este de 6 mg/kg greutate corporală, (prima doza de întreținere se administrează la trei săptămâni de la administrarea dozei de încărcare).

VI. Întreruperea tratamentului

Criterii pentru întreruperea tratamentului:

- a) dacă procentul FEVS scade cu ≥ 10 puncte sub valoarea inițială și sub 50%, tratamentul trebuie întrerupt temporar și se repetă evaluarea FEVS în aproximativ 3 săptămâni; dacă FEVS nu s-a îmbunătățit, sau a continuat să scadă, sau dacă a fost dezvoltată ICC simptomatică, trebuie avută serios în vedere întreruperea definitivă a tratamentului, cu excepția cazurilor în care se consideră că beneficiile pentru pacientul respectiv depășesc riscurile. Decizia va aparține medicului curant după informarea pacientului asupra riscurilor asociate continuării tratamentului.
- b) în cazul progresiei bolii (răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice periodic)
- c) sarcina/alăptare;
- d) pacienții care prezintă dispnee de repaus determinată de complicațiile malignității avansate sau a comorbidităților
- e) decizia medicului oncolog curant
- f) decesul pacientului

VII. Monitorizare:

Funcția cardiacă trebuie evaluată la inițierea tratamentului și monitorizată pe parcursul acestuia, ori de câte ori este nevoie, inclusiv după încheierea tratamentului.

Evaluarea imagistica (obiectivă) a răspunsului la tratament, trebuie efectuată periodic, prin examen CT sau RMN. Intervalul recomandat este de 6-12 săptămâni însă pot exista excepții, justificate, de la aceasta regulă.

VIII. Prescriptori: medici specialiști oncologie medicală.”

DCI: ERLOTINIBUM

A. Definiția afecțiunii - Tratamentul cancerului pulmonar non-microcelular

I. Indicații:

- a) tratament de primă linie la pacienții cu cancer bronho-pulmonar non-microcelular (NSCLC), local avansat sau metastazat, cu mutații activatoare EGFR
- b) tratament de menținere la pacienții cu NSCLC local avansat sau metastazat, cu mutații activatoare ale EGFR și cu boală stabilă după tratamentul chimioterapic de primă linie
- c) tratamentul pacienților cu NSCLC local avansat sau metastazat, după eșecul terapeutic al cel puțin unui regim de chimioterapie anterior

II. Criterii de includere:

- a) vârstă peste 18 ani;
- b) ECOG 0-3;
- c) NSCLC local avansat / metastazat;
- d) prezența mutațiilor activatoare ale EGFR

III. Criterii de excludere/întrerupere:

- a) insuficiență hepatică sau renală severă;
- b) comorbidități importante, care în opinia medicului curant, nu permit administrarea tratamentului;
- c) sarcina/alăptarea;
- d) hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți;
- e) prezența/apariția mutației punctiforme T790M a EGFR;
- f) apariția bolii pulmonare interstițiale acute.

IV. Durata tratamentului: până la progresia bolii sau apariția unor toxicități inacceptabile;

V. Forma de administrare: 150 mg/zi p.o.

- la nevoie, doza poate fi scăzută cu câte 50 mg

VI. Monitorizare: imagistic (ex CT, +/- PET-CT);

VII. Prescriptori: Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

B. Definiția afecțiunii - Cancer de pancreas confirmat histo-patologic sau citologic

I. Stadializarea afecțiunii

- stadiul local avansat sau metastatic

II. Criterii de includere

- pacienți netratați anterior pentru stadiul metastatic sau boala local avansată;
- ECOG: 0 - 2;
- vârstă > 18 ani
- funcție hepatică și hematologică în limite normale.

III. Tratament

- 100 mg/zi (o tabletă), în combinație cu gemcitabina;
- doza de erlotinib se poate reduce în caz de reacții adverse, la 50 mg/zi;
- până la progresia bolii

IV. Monitorizarea tratamentului

- funcția hepatică și hemologică (lunar);
- investigații imagistice: eco, CT

V. Criterii de excludere din tratament:

- Hipersenzibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți
- Non-compliant: pacientul nu ia tableta zilnic sau refuză deliberat continuarea tratamentului.

VI. Prescriptori

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

DCI: PEGFILGRASTIMUM

I.Indicatii:

- reducerea duratei neutropeniei si incidentei neutropeniei febrile la pacientii adulti tratati cu chimioterapie citotoxica in boli maligne cu exceptia leucemiei mieloide cronice si a sindroamelor mielodisplazice.

II. Criterii de includere:

1. Profilaxia primara a neutropeniei febrile:

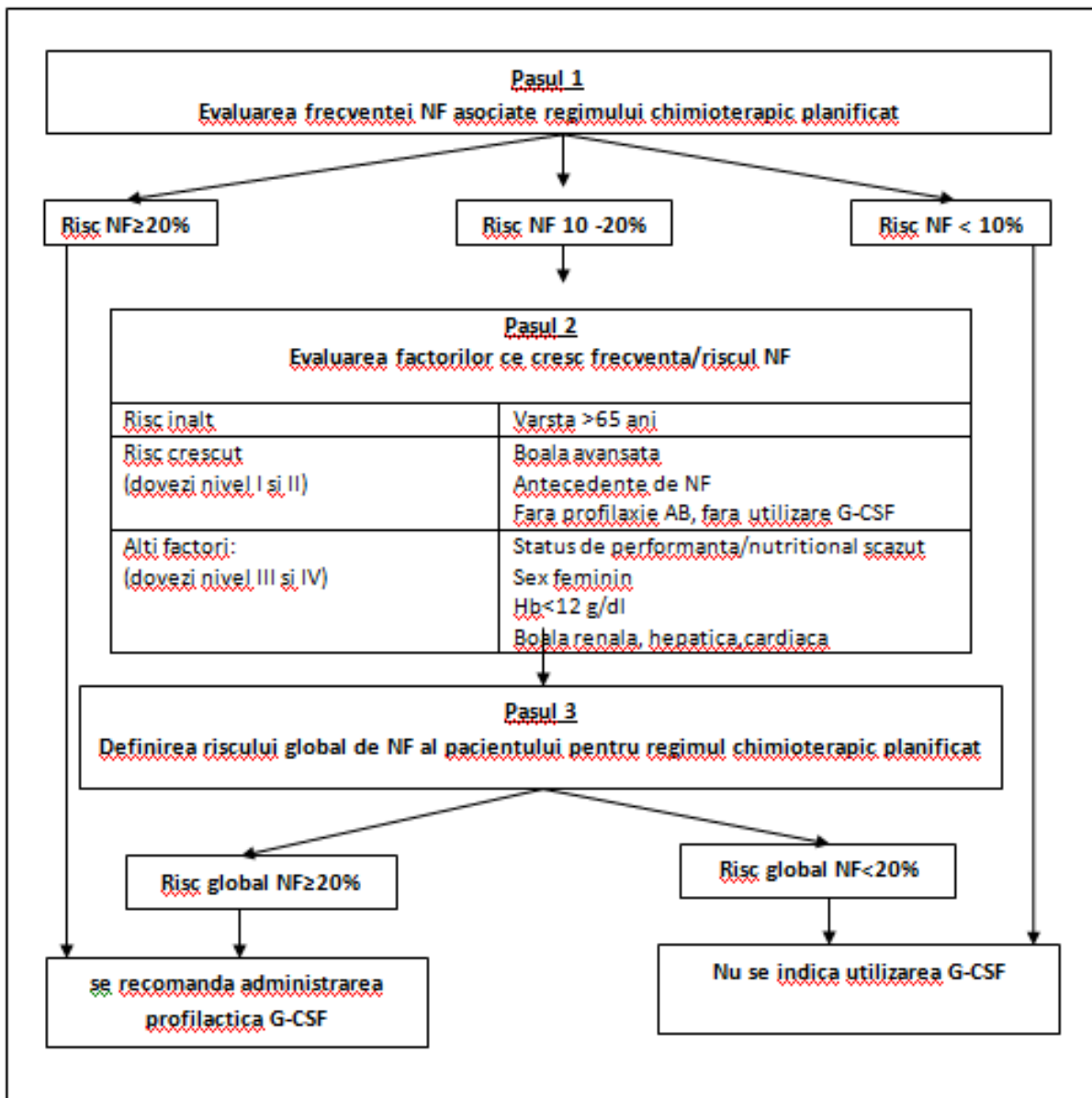
- Regimuri de chimioterapie cu risc cunoscut de aparitie a neutropeniei febrile $\geq 20\%$: administrare profilactica incepand cu primul ciclu de chimioterapie
- În cazurile în care reducerea dozei citostaticelor ar influenta negativ evolutia pacientului (OS; DFS)
- Regimuri de chimioterapie "dose-dense"(doze frecvente /intensificate): administrare profilactica incepand cu primul ciclu de chimioterapie
- Regimuri de chimioterapie cu risc cunoscut de aparitie a neutropeniei febrile $>10\%$ dar $<20\%$: administrare profilactica incepand cu primul ciclu de chimioterapie daca pacientii prezinta alti factori de risc asociati (vezi tabelul nr. 1)
- In cazul regimurilor de chimioterapie cu risc cunoscut de aparitie a neutropeniei febrile $<10\%$ profilaxia primara nu este indicata; riscul individual va fi reevaluat la fiecare dintre ciclurile ulterioare

2. Profilaxie secundara a neutropeniei febrile:

- a. Episoade de neutropenie febrila sau neutropenie grad 3 sau 4 aparute in cursul ciclului precedent de chimioterapie
 - Numar absolut de neutrofile $<0,5 \times 10^9/l$ sau $<1,0 \times 10^9/l$ care se estimeaza ca va scadea sub $0,5 \times 10^9/l$ in interval de 48 ore, insotit de febra sau semne clinice de sepsis
- b. Infectii cu risc letal, documentate, in cursul ciclului precedent de chimioterapie, asociate cu neutropenie si/sau febra
- c. Toleranta dificila la tratament adjuvant care compromite intentia curativa, supravietuirea si supravietuirea fara boala (OS;DFS)

Evaluarea riscului neutropeniei febrile se face la fiecare ciclu de chimioterapie citotoxica.

Tabel nr. 1



I. Criterii de excludere de la tratament:

1. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
2. copii
3. leucemie mieloidă cronică
4. leucemie mieloidă acută (LMA) secundară
5. sindroame mielodisplazice

IV. Tratament :

- Pegfilgrastimum se administrează subcutanat în doza totală de 6 mg pentru fiecare ciclu de chimioterapie, la cel puțin 24 ore după terapia citostatică.

V. Monitorizarea tratamentului:

- a. ex clinic:
 - semne vitale: temperatura, puls, tensiune arteriala
 - aparitia edemelor
 - dimensiunile splinei
- b. hemoleucograma
- c. probe hepatice si renale
- d. albumina serica
- e. probe bacteriologice
- f. ex sumar de urina – identificarea semnelor de glomerulonefrita acuta
- g. radiografie toracica; ecografie abdominala sau investigatii imagistice
specifice ori de cate ori este considerat clinic necesar

VI.Criterii de intrerupere a tratamentului:

- Sindromul de detresa respiratorie acuta (SDRA) – indicat de apariția unor semne respiratorii (tuse, febra și dispnee) în asociere cu imagini radiologice de infiltrate pulmonare și deteriorarea funcției respiratorii , împreună cu un număr crescut de neutrofile
- Reactii de hipersensibilitate

VII.Prescriptori:

- inițierea se face de către medicii din specialitățile oncologie medicală sau hematologie, după caz.
- continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau hematolog, după caz.

DCI TRASTUZUMABUM

Tratamentul cancerului mamar în stadiu metastatic

I. Indicații:

Herceptin este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer mamar metastazat (CMM), HER2 pozitiv:

- a. în asociere cu chimioterapie pentru tratamentul pacienților care nu au urmat tratament chimioterapic pentru boala lor metastatică.
- b. ca monoterapie în cazul pacienților tratați anterior cu cel puțin două scheme chimioterapice pentru boala lor metastatică; chimioterapia anterioară trebuie să fi inclus cel puțin o antraciclină și un taxan, cu excepția cazurilor în care aceste chimioterapice nu erau indicate; pacienții cu receptori hormonal prezenți trebuie de asemenea să fi prezentat un eșec la tratamentul hormonal, cu excepția cazurilor în care acest tip de tratament nu a fost indicat
- c. în asociere cu un tratament hormonal pentru tratamentul pacientelor în perioada postmenopauză, cu receptori hormonal prezenți.

II. Criterii de includere:

- a) vârstă peste 18 ani;
- b) ECOG 0-2;
- c) test FISH/CISH/SISH + pentru Her-2, sau IHC 3+, determinat în laboratoarele acreditate;
- d) stadiu metastatic;
- e) FEVS > 50%.

III. Criterii de excludere/întrerupere definitivă/temporară (la latitudinea medicului curant):

- a) FEVS < 50% sau scăderea cu 15% față de valoarea inițială, fără normalizare în 4 săptămâni;
- b) afecțiuni cardiace importante (pacienții cu antecedente de infarct miocardic, angină pectorală care a necesitat tratament medical, cei care au avut sau au ICC (clasa II-IV NYHA), alte cardiomiopatii, aritmie cardiacă care necesită tratament medical, boală valvulară cardiacă semnificativă clinic, hipertensiune arterială slab controlată și exudat pericardic semnificativ din punct de vedere hemodinamic)
- c) pacienții care prezintă dispnee de repaus determinată de comorbidități
- d) sarcina/alăptare;
- e) Hipersensibilitate la trastuzumab, proteine murinice sau la oricare dintre excipienți

IV. Durata tratamentului: până la progresie sau apariția unor efecte secundare care depășesc beneficiul terapeutic.

V. Schema terapeutică săptămânală și la trei săptămâni – conform RCP

VI. Întreruperea tratamentului

- dacă procentul FEVS scade cu ≥ 10 puncte sub valoarea inițială și sub 50%, tratamentul trebuie întrerupt temporar și se repetă evaluarea FEVS în aproximativ 3 săptămâni; Dacă

FEVS nu s-a îmbunătățit, sau a continuat să scadă, sau dacă a fost dezvoltată ICC simptomatică, trebuie avută serios în vedere întreruperea definitivă a tratamentului, cu excepția cazurilor în care se consideră că beneficiile pentru pacientul respectiv depășesc riscurile.

- în cazul progresiei bolii (răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice periodic)
- sarcina/alăptare;
- pacienții care prezintă dispnee de repaus determinată de complicațiile malignității avansate sau a comorbidităților
- decizia medicului oncolog current
- deces pacientului

VII. **Monitorizare:**

- Funcția cardiacă trebuie evaluată la inițierea tratamentului și monitorizată pe parcursul acestuia, ori de câte ori este nevoie, inclusiv după încheierea tratamentului.
- La pacienții la care se administrează chimioterapie conținând antracicline este recomandată monitorizarea ulterioară anuală o perioadă de până la 5 ani de la ultima administrare, sau mai mult dacă este observată o scădere continuă a FEVS.
- Evaluare imagistică periodică

VIII. **Prescriptori:** medici specialiști Oncologie medicală

DCI: BOALĂ CRONICĂ INFLAMATORIE INTESTINALĂ

Boala inflamatorie intestinală (BII) cuprinde B.Crohn(BC), colita ulcerativă(CU) și colita în curs de clasificare (Colita nedeterminată).

Diagnosticul complet și stabilirea strategiei terapeutice, inclusiv indicația tratamentului biologic se face prin internare în serviciile de Gastroenterologie care au dotările minime necesare: laborator performant, (și calprotectina, eventual și cu evaluarea nivelului seric și al anticorpilor împotriva produselor biologici), posibilitatea efectuării endoscopiei digestive superioare și inferioare, Ecografie, ecoendoscopie, imagistică (enteroCT, RMN, Capsula endoscopică). Decizia de întrerupere sau schimbare a agentului terapeutic se face de asemenea prin internare în servicii de gastroenterologie. Urmărirea periodică pacienților cu BII se poate face și prin ambulatoriile de gastroenterologie sau internare de zi.

Pentru administrarea agenților biologici, pacientul trebuie să semneze Formularul de Consimțământ Informat al pacientului,

Pacienții vor fi înscrși în Registrul național de BII: *IBD-Prospect* (la data la care acesta va deveni operational

I. CRITERII DE DIAGNOSTIC.

1. Pentru diagnosticul de **boala Crohn** este necesară existența criteriilor *clinice* (numărul scaunelor /24h, sensibilitate abdominală, scădere din greutate, febră, tahicardie), *biologice* (VSH, PCR, calprotectina, lactoferina, anemie, hipoalbuminemie) *endoscopice* (VCE): (afte, ulcere serpiginoase, aspect de piatră de pavaj, afectarea lumenului) *histologice* (când este posibilă biopsia) (inflamatie transmurală, granulom inflamator). Evaluarea gravității se poate face complementar și prin calcularea scorului CDAI.

2. Pentru diagnosticul de **colita ulcerativa** - scaune diareice cel mai adesea cu sânge, tahicardie, sensibilitate abdominală, febra, probe inflamatorii (VSH, leucocitoză, PCR; calprotectina, anemie) endoscopic sunt prezente parțial sau în totalitate: dispariția desenului vascular, friabilitate, eroziuni, ulcere, sângerări spontane iar histologic se constată infiltrat inflamator în lamina proprie, cript-abcese. Colita ulceroasă fulminantă și colita în curs de clasificare se prezintă cu leziuni extinse (colita stângă extinsă, pancolită) și cu toate criteriile de diagnostic amintite foarte alterate (mai mult de 10 scaune cu sânge, febra, VSH, PCR, calprotectina la valori ridicate etc).
3. Pentru ambele afecțiuni este necesar să existe la inițierea terapiei biologice:
- Consimțământul informat al pacientului
 - Excluderea altor cauze de colita (infecțioasă, cu atenție la C. difficile, cu CMV, de iradiere, ischemică, diverticulară, medicamentoasă)
 - Screening infecțios – pentru infecțiile sistemice semnificative (HIV; VHB; VHC, TBC), tratamentul anti TNF α se va iniția numai după obținerea avizului favorabil al specialistului pneumolog (în cazul TB). Infecția cu VHC nu este o contraindicație, dar pacientul trebuie monitorizat; infecția cu VHB este o contraindicație relativă; dacă tratamentul cu antiTNF este indispensabil, trebuie precedat de inițierea tratamentului antiviral cu analogi nucleozidici/ nucleotidici, iar pacientul trebuie monitorizat adecvat.
 - Screening pentru neoplazii, afecțiuni autoimune sau demielinizante, în funcție de riscul individualizat al pacientului
 - Screening imagistic (RMN) pentru abcese (intraabdominale/pelvine) care ar contraindica terapia, la pacienții cu boala Crohn formă fistulizantă
 - Verificarea inexistenței contraindicațiilor pentru tratamentul biologic.

II. PRINCIPII TERAPEUTICE ÎN BII:

1. Tratamentul BII urmărește amendarea fazei acute sau a reapriderilor, instalarea remisiunii și menținerea stării de remisiune.
2. Cu excepția unor forme grave tratamentul BII se desfășoară în trepte pe principiul *step-up*, adică se începe cu terapia standard monoterapie, standard-terapie asociată, terapie biologică.
3. În formele acute sunt indicate: preparatele 5-ASA, prednisonul și terapia biologică (nu imunomodulatele, cu excepția metotrexatului)
4. Pentru tratamentul de menținere a remisiunii sunt indicate preparatele 5-ASA, imunomodulatele, și tratamentul biologic (nu corticoizii)

Prescriptori – tratamentul se prescrie și se monitorizează de către medicii specialiști gastroenterologi, pediatri, chirurghi (pentru tratamentul standard) medici de familie (pentru tratamentul standard la indicația medicului specialist) aflați în contract cu o casă de asigurări de sănătate.

III. TRATAMENTUL STANDARD

1. Colita ulcerativă:

a. *Preparatele 5-ASA* (sulfasalazină-tb, mesalazină-tb, supozitoare, clismă, olsalazină-tb) reprezintă prima etapă de tratament în CU în toate formele evolutive atât în inducția remisiunii și pentru menținerea acesteia. Cel mai utilizat preparat este mesalazina (Salofalk, Pentasa) cu următoarele indicații:

- Supozitoare: 1g/24 în proctite (rectite)
- Clisme: 1g /24h în proctite și colite stângi (până la 60 cm)

- Comprimat: 2-4 g/zi. Colite stângi, colite stângi extinse, pancolite

În remisiune- menținerea remisiunii dozele se reduc; prin tatonare, la jumătate.

b. *Corticosteroizii* (Prednison, Metylprednisolon, Hidrocortison,) se administrează în formele refractare la terapia cu compuși 5-ASA și în formele moderat-severe și severe de CU. Prednisonul se administrează în doze de 40-60mg/24h.

Metylprednisolonul (50-60mg/zi, Hidrocortisonul (200-300mg/zi) se administrează iv în formele severe.

Corticosteroizii nu sunt indicați în remisiune și menținerea remisiunii.

c. *Imunomodulatoarele*: Azathioprina (AZA) 2,5 mg/Kg corp/24h , 6-mercaptopurina (6-MP) 1,5mg/Kg corp/24h, sunt utile pentru menținerea remisiunii. Efectul lor devine evident după 3-4 luni de administrare. Se administrează încă din faza acută sau la intrarea în remisiune odată cu reducerea treptată a dozelor de corticosteroizi..

Metotrexatul (25mg im /săptămână) poate fi administrat și în faza acută.

2. Boala Crohn (BC)

a. *Preparatele 5-ASA*- sunt indicate doar în formele ușoare și moderate cu localizare ileocolică sau colonică (Pentasa 2-4 g/24h, Salofalk 3-4,5g/zi) atât la inițiere cât și pentru menținerea remisiunii dacă acesta s-a obținut.

b. *Corticosteroizii*: (Prednison, Metylprednisolon, Hidrocortison, Budesonid) se administrează la formele refractare la terapia cu compuși 5-ASA și în formele moderat-severe și severe de BC. Prednisonul se administrează în doze de 40-60mg/24h. Budesonidul (3-9Mg/24h) poate fi o alternativă cu efecte adverse mai reduse.

Metylprednisolonul (50-60mg/zi, Hidrocortisonul (200-300mg/zi) se administrează iv în formele severe.

Corticoticoizii nu sunt indicați în remisiune și menținerea remisiunii.

c. *Imunomodulatoarele*: Azathioprina (AZA) 2,5 mg/Kg corp/24h , 6-mercaptopurina (6-MP) 1,5mg/Kg corp/24h, sunt utile pentru menținerea remisiunii. Efectul lor devine evident după 3-4 luni de administrare. Se administrează încă din faza acută sau la intrarea în remisiune odată cu reducerea treptată a dozelor de corticosteroizi.

c. Metotrexatul (25mg im /săptămână poate fi administrat și în faza acută

d. *Antibioticele* cu spectru larg (Metronidazol, Ciprofloxacină, Rifaximină) sunt utilizate în tratamentul complicațiilor supurative ale BC (abcese supurații perianale, exacerbări bacteriene suprastricturale)

IV. TRATAMENTUL BIOLOGIC

Indicațiile tratamentului biologic (infliximab-original și biosimilar și adalimumab):

1. Boala Crohn:

- a. Pacienți adulți, cu boala Crohn moderată sau severă, cu eșec la tratamentul standard corect condus: corticosteroizi (40-60 mg+ Imunomodulatori (Azathioprina-2,5mg/kg, sau 6MP-1,5mg/kg, sau Metotrexat 25mg intramuscular/săpt) sau la pacienții cu cortico-dependență, intoleranță sau contraindicații la corticoizi.
- b. Boala Crohn fistulizantă, fără răspuns la tratamentul standard, în absența abceselor (ecoendoscopie endorectală, RMN)
- c. Postoperator la pacienții cu risc de reactivare a b. Crohn (clinic, biologic, endoscopic)
- d. Pacienți cu boala Crohn severă-(fulminantă) care nu răspund în 3-5 zile la tratamentul intens cu corticoizi iv (echivalent 60 mg metilprednisolon/zi), sau la pacienții cu boala severă și minim 2 dintre următoarele caracteristici: debutul sub 40 ani, markerii inflamației peste valorile normale, prezenta afectării perianale ileale

de la debut, pacienti cu fenotip fistulizant sau stenoizant). In aceste cazuri terapia biologica singura sau in asociere cu un imunosupresor poate constitui prima linie de tratament.

- e. Copiii mai mari de 6 ani, cu boala Crohn, in esec la tratament standard , pot fi tratati cu adalimumab (forme moderate sau severe de boala) sau cu infliximab (forme severe).

2. Colita ulcerativa

- a. Colita ulcerativa activa moderata sau severa, cu localizare stânga sau stânga extinsă-pancolită, la pacientii adulti, aflati in esec terapeutic la terapia standard(5-ASA: 2-4g + Prednison (40-60mg)+ Imunomodulator (AZA2- 2,5mg/kg, sau 6-MP 1,5mg/kg, sau Metotrexat 25mg im/sapt)
- b. Colita ulcerativa activa severa la copii intre 6 si 17 ani, cu extensie cel putin E2, aflati in esec terapeutic la terapia standard - indicatie doar pentru infliximab.
- c. Colita ulcerativa/colita in curs de clasificare, acuta grava (colita fulminanta), in cazul esecului terapiei după 3-5 zile cu corticoizi iv (echivalent 60 mg metilprednisolon) cu dimensiunile lumenului colonului sub 5,5cm (eco,CT)– indicatie numai pentru infliximab.

A. Tratamentul de inductie:

- Adalimumab subcutanat:
 - la adulti - 160 mg initial, urmat de 80 mg la 2 saptamani si, ulterior, 40 mg la fiecare 2 saptamani în colita ulcerativa
 - la adulți- 160mg inițial (sau 80mg) urmat de 80mg(sau 40mg) la doua saptamani, in b.Crohn
 - copii cu greutatea < 40 kg – 40 mg initial, urmat de 20 mg la 2 saptamani; in cazul in care este necesar un raspuns mai rapid la tratament poate fi utilizata doza de 80 mg in saptamana 0 si 40 mg in saptamana 2. Ulterior, doza recomandata, in ambele scheme, este de 20 mg la fiecare 2 saptamani- în b.Crohn

- copii cu greutatea >40 kg – 80 mg initial, urmat de 40 mg in saptamana 2, iar ulterior – 40 mg la fiecare saptamani. In cazul in care este necesar un raspuns mai rapid la tratament poate fi utilizata doza de 160 mg in saptamana 0, urmata de 80 mg in saptamana 2 si cate 40 mg la fiecare 2 saptamani ulterior.-în b.Crohn

- Infliximab-original și biosimilar

- la adulti si copii > 6 ani inductia se face cu 5 mg/kg, in perfuzie lenta, cu durata de minim 2 ore, 3 aplicatii (la 0, 2 si 6 saptamani)- in b.Crohn și colita ulcerativa.

B. Tratamentul de mentinere a remisiunii:

- Infliximab 5 mg/kg in perfuzie lenta, la interval de 8 saptamani
- Adalimumab, subcutanat, 40 mg la fiecare 2 saptamani.

C. Evaluarea raspunsului terapeutic

Raspunsul terapeutic va fi evaluat la 12 saptamani de la initierea terapiei si, ulterior, la interval de maxim 6 luni sau de cate ori se suspecteaza pierderea raspunsului. *Lipsa răspunsului primar* la 12 săptămâni impune renunțarea la terapia inițiată.

Raspunsul terapeutic va fi apreciat prin incadrarea intr-una dintre urmatoarele categorii:

1. Pentru boala Crohn:

- a. Remisiune *clinica* (dispariția simptomelor clinice) *clinico-biologică* (dispariția simptomelor și a alterărilor biologice existente) *endoscopică* (vindecarea mucosală) *histologică* (fara elemente inflamatorii) – Fistulele se inchid iar scorul CDAI < 150 puncte.,

- b. Raspuns partial–ameliorare clinico-biologica(ameliorarea simptomelor, reducerea cu 50% a valorilor probelor biologice față de start) scaderea scorului CDAI cu > 100 puncte scaderea drenajului fistulelor cu > 50%
- c. Recadere-pierdere răspunsului:reapariția simptomelor,a modificărilor biologice,endoscopice. Valoare predictivă ridicată: creșterea calprotectinei fecale.

2. Pentru colita ulcerativă:

- a. Remisiune *clinică*-disparația simptomelor,*clinico-biologică* (fără simptome și probe biologice normale), *endoscopică* (vindecare mucosală) *histologică* (fără elemente inflamatorii de tip acut):
- b. Raspuns terapeutic: ameliorare clinico-biologica,eventual endoscopica cu persistența eritemului,granulației și stergerea desenului vascular
- c. Recadere-pierdere răspunsului terapeutic: reapariția simptomelor, modificărilor biologice (valoare predictivă calprotectina fecală), endoscopice și histologice.
- d. Monitorizare după obținerea remisunii

Din 6 luni în 6 luni prin examinare clinică, biochimică, calprotectina fecală, eventual endoscopica/RMN dacă valoarea calprotectinei este crescută.

- e. Recaderea sau pierdere secundară a răspunsului la tratament.

Recomandări:

- a. Verificarea complianței la tratament

b. Excluderea unei alte cauze a simptomatologiei (prezența unui abces, infecția cu CMV sau C. difficile, etc) și reevaluarea răspunsului terapeutic după corectarea cauzei respective.

c. optimizare a terapiei prin una dintre variantele:

- Creșterea empirică a dozelor și/sau scăderea intervalului de administrare pentru biologicul folosit anterior, urmată de reevaluarea răspunsului terapeutic la 12 săptămâni.
- Adăugarea unui imunomodulator (AZA)- poate ameliora răspunsul și prelungi remisiunea.
- Verificarea nivelului seric al agentului antiTNF și anticorpilor antidrog specifici și ghidarea terapiei în funcție de rezultatul acestor determinări (*opțiune ideală dar cu accesibilitate foarte limitată în prezent*): oprirea tratamentului (nivel normal-fără anticorpi), creșterea dozelor (sau scurtarea intervalului) la nivel scăzut fără anticorpi, schimbarea agentului biologic la nivel scăzut și prezența anticorpilor-(ultimele două variante doar pentru infliximab).

DCI: CETUXIMABUM

A. DEFINIȚIA AFECȚIUNII: cancer colorectal metastatic care prezintă gena RAS de tip sălbatic

I. STADIALIZAREA AFECȚIUNII: cancer colorectal stadiul IV

II. CRITERII DE INCLUDERE

Cetuximab este indicat în tratamentul pacienților adulți cu cancer colorectal metastatic care prezintă gena RAS de tip sălbatic.

- în asociere cu chimioterapie pe baza de irinotecan (indiferent de linia de tratament)
- ca tratament de prima linie în asociere cu FOLFOX
- în monoterapie la pacienții la care terapia pe baza de oxaliplatina și irinotecan a eșuat și care prezintă intoleranță la irinotecan

III. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

- Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă
- Boală pulmonară interstițială sau fibroză pulmonară
- Sarcină / alăptare
- ECOG ≥ 3
- Reacții adverse de tip șoc anafilactic severe legate de perfuzie
- Reacții cutanate de gradul 4 care apar pentru a patra oară și nu se reduc la gradul 2 sub tratament specific.
- Tumori KRAS mutant

IV. TRATAMENT (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

În toate indicațiile, cetuximab se administrează o dată pe săptămână. Doza inițială este de 400 mg cetuximab pe m^2 de suprafață corporală. Fiecare dintre dozele săptămânale ulterioare este de câte 250 mg cetuximab pe m^2 .

Înainte de prima perfuzie, pacienților trebuie să li se administreze premedicație cu un antihistaminic și un corticosteroid cu cel puțin o oră înainte de administrarea cetuximabului. Această premedicație este recomandată înainte de toate perfuziile ulterioare.

Se recomandă continuarea tratamentului cu cetuximab până când se observă progresia bolii sau apariția de reacții adverse netratabile.

Dacă în timpul tratamentului cu Cetuximab apar reacții cutanate severe, terapia cu cetuximab trebuie întreruptă sau reduse dozele.

V. MONITORIZARE TRATAMENT

Este necesară monitorizarea atentă în timpul perfuziei și urmărirea pacientului cel puțin 1 oră după încheierea perfuziei. Este recomandată acordarea unei atenții deosebite în cazul pacienților cu un status redus al performanțelor fizice și cu patologie cardio-pulmonară preexistentă.

Se recomandă determinarea concentrațiilor serice de electroliți înainte de tratamentul cu cetuximab și periodic în timpul tratamentului.

Evaluare imagistică.

VI. PRESCRIPTORI

- medici specialiști oncologie medicală

B. DEFINIȚIA AFECȚIUNII: Cancer cu celule scuamoase al capului și gâtului

I. STADIALIZAREA AFECȚIUNII:

Cancer cu celule scuamoase avansat local/metastatic al capului și gâtului

II. CRITERII DE INCLUDERE

Cetuximab este indicat în asociere cu radioterapia, în tratamentul cancerelor epidermoide de cap și gât sau în cancerul recurent și/sau metastatic

III. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

1. Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă
2. Boala pulmonară interstițială sau fibroză pulmonară
3. Sarcină / alăptare
4. ECOG ≥ 3
5. Reacții adverse severe de tip șoc anafilactic legate de perfuzie
6. Reacții cutanate de gradul 4 care apar pentru a patra oară și nu se reduc la gradul 2 sub tratament specific.

IV. TRATAMENT

Se recomandă începerea tratamentului cu cetuximab cu o săptămână înaintea radioterapiei și continuarea tratamentului cu cetuximab până la sfârșitul perioadei de radioterapie.

Cetuximab se administrează o dată pe săptămână. Prima doză este de 400 mg cetuximab pe m^2 de suprafață corporală. Fiecare dintre dozele săptămânale ulterioare este de câte 250 mg/m^2 . Înaintea primei perfuzii, pacienților trebuie să li se administreze premedicație cu un antihistaminic și un corticosteroid cu cel puțin o oră înainte de administrarea cetuximabului.. Această premedicație este recomandată înaintea tuturor perfuziilor ulterioare.

Dacă în timpul tratamentului cu cetuximab apar reacții cutanate severe, terapia cu cetuximab trebuie întreruptă sau reduse dozele (vezi RCP secțiunea 4.4 reacții cutanate).

Pentru cancerul cu celule scuamoase ale capului și gâtului recurent și/sau metastatic care nu au primit anterior chimioterapie pentru aceasta afecțiune, se recomandă Cetuximab asociat cu Cisplatin/Carboplatin și 5 Fluorouracil timp de 6 cicluri urmat de tratament de întreținere cu Cetuximab până la progresia bolii.

V. MONITORIZARE

Este necesară monitorizarea atentă în timpul perfuziei și urmărirea pacientului cel puțin 1 oră după încheierea perfuziei.

Este recomandată acordarea unei atenții deosebite în cazul pacienților cu un status redus al performanțelor fizice și cu patologie cardio-pulmonară preexistentă.

Evaluare imagistică.

VII.PRESCRIPTORI: medici specialiști oncologie medicală

DCI: SORAFENIBUM

A. Definiția afecțiunii - Carcinomul hepatocelular (CHC)

I. Criterii de inițiere a tratamentului cu sorafenib

- CHC nerezecabil, local avansat/ metastatic sau,
- Contraindicații operatorii din cauza statusului de performanță sau a comorbidităților asociate sau,
- CHC potențial rezecabil care refuza intervenția chirurgicală sau,
- CHC care a progresat după intervenții ablativă (RFA, alcoolizare)/TACE/ chirurgicale

Diagnosticul de carcinom hepatocelular este susținut prin:

- a) Pentru tumori < 1 cm apărute pe hepatita cronică/ciroza cunoscută: prin **două investigații imagistice** (CT multi-detector și RMN cu substanță de contrast hepato-specifică/ contrast dinamic) sau,
- b) Pentru tumori > 1cm apărute pe hepatita cronică/ciroza cunoscută **printr-o investigație imagistică** (CT multi-detector și RMN cu substanță de contrast hepato-specifică/contrast dinamic) sau
- c) Examen histopatologic (HP). Puncția biopsie hepatică cu examen HP este necesară la pacienții fără ciroză hepatică și la pacienții cu hepatită/ciroză hepatică cunoscută la care examinările imagistice sunt neconcludente pentru CHC
- Vârsta > 18 ani.
- Indice de performanță ECOG 0-2.
- Probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiții de siguranță:
 - a) Hb > 9g/dl, Le > 3.000/mm³, N > 1.000/mm³, Tr > 60.000/mm³
 - b) Probe hepatice: bilirubina totală < 2,5 ori limita superioară a normalului (LSN), transaminaze (AST/SGOT, ALT/SGPT) și fosfataza alcalină < 5 ori LSN
 - c) Probe renale: clearance al creatininei > 45 ml/min (sau echivalent de creatinină serică < 2LSN).

* **Atenționari:** Datele de siguranță pentru pacienții Clasă Child - Pugh Clasa B sunt limitate.

- Se va utiliza cu precauție extremă la pacienții cu niveluri crescute de bilirubină.

- Pacienții pediatrici: nu au fost studiate siguranța și eficacitatea terapiei cu sorafenib la copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani).
- La pacienții tratați cu sorafenib s-a observat o creștere a incidenței hipertensiunii arteriale. Hipertensiunea a fost în general ușoară până la moderată, a survenit la începutul perioadei de tratament și a cedat la tratamentul standard cu antihipertensive. Tensiunea arterială va fi supravegheată în mod constant și tratată, dacă este necesar, conform practicilor medicale standard
- Pacienții vârstnici: nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (peste 65 de ani)
- Insuficiență renală: nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Nu există date privind pacienții care necesită dializă.
- Insuficiență hepatică: nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (Child-Pugh A și B). Nu există date privind pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C).

Ajustări ale dozei: În vederea controlului reacțiilor adverse ce pot apare în cursul tratamentului se poate impune întreruperea sau reducerea dozei la două comprimate de 200 mg o dată pe zi.

II. Criterii de excludere din tratament

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Status de performanță ECOG ≥ 3
- Insuficiență hepatică severă (Clasa Child-Pugh C)
- Boala ischemică acută : boală arterială coronariană instabilă sau infarct miocardic recent (în ultimele 6 luni)
- Hipertensiune arterială necontrolată
- Sarcină/alăptare

III. Criterii de continuare a tratamentului:

- Răspuns complet, parțial sau boală stabilă
- Beneficiu clinic.

IV. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Reacții adverse inacceptabile și necontrolabile chiar și după reducerea dozelor sau după terapia simptomatică specifică a reacțiilor adverse apărute în timpul tratamentului (temporară / definitivă, la latitudinea medicului curant):
 - controlul toxicității cutanate poate include tratamentul topic pentru ameliorarea simptomatică, întreruperea și/sau modificarea temporară a dozei de sorafenib sau, în cazurile severe sau persistente, încetarea tratamentului cu sorafenib.

- în cazurile de hipertensiune arterială severă sau persistentă sau de criză hipertensivă chiar sub instituirea terapiei antihipertensive, va fi evaluată necesitatea opririi tratamentului cu sorafenib.
- dacă un eveniment hemoragic necesită intervenție medicală, se recomandă a se lua în considerare oprirea permanentă a tratamentului cu sorafenib.
- la pacienții care dezvoltă ischemie cardiacă și/sau infarct miocardic se va lua în considerare întreruperea sau încetarea tratamentului cu sorafenib.
- apariția perforației gastro-intestinale impune oprirea terapiei cu sorafenib.
- ca măsură de precauție, la pacienții care suferă intervenții chirurgicale majore se recomandă întreruperea tratamentului cu sorafenib. Experiența clinică privind intervalul de timp până la reinițierea tratamentului după o intervenție chirurgicală majoră este limitată. De aceea, decizia de reluare a tratamentului cu sorafenib după o intervenție chirurgicală majoră se va baza pe aprecierea clinică a procesului de cicatrizare.
- Boala progresivă documentată clinic și imagistic
- Absența beneficiului clinic
- Decizia pacientului sau pacientul nu s-a prezentat la control
- Decizia medicului oncolog curant
- Deces.

V. Tratament

Doza recomandată și mod de administrare: Doza recomandată pentru adulți este de 800 mg zilnic (câte două comprimate de 200 mg de două ori pe zi).

Perioada de tratament: Tratamentul va continua atât timp cât se observă un beneficiu clinic sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

VI. Monitorizarea tratamentului

Evaluare clinică, imagistică (ecografie, CT), biochimică, sau în funcție de simptomatologie.

Se recomandă monitorizarea periodică a electrocardiografei și a electroliților (magneziu, potasiu, calciu) în timpul tratamentului cu sorafenibum la pacienți cunoscuți cu sau care pot dezvolta prelungirea intervalului QTc, precum pacienții cu sindrom de interval QT prelungit congenital, pacienții tratați cu doze cumulative mari de antraciline, pacienții tratați cu anumite medicamente antiaritmice sau alte produse medicamentoase care conduc la prelungirea intervalului QT, precum și la pacienții cu tulburări electrolitice cum ar fi hipokaliemie, hipocalcemie sau hipomagneziemie.

Se recomandă supravegherea constantă a tensiunii arteriale în timpul tratamentului cu sorafenibum (și tratarea ei dacă este necesar).

La pacienții la care se administrează concomitant cu sorafenib, warfarină sau fenprocumon se vor monitoriza în mod constant modificările timpului de protrombină, ale INR-ului sau episoadele hemoragice clinice.

VII. Prescriptori

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală.

Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

B. Definiția afecțiunii: carcinomul renal

I. Criterii de includere în tratament

1. Tratamentul cu sorafenib este indicat în carcinomul renal metastatic sau local avansat chirurgical nerezecabil sau recidivat chirurgical nerezecabil pentru următoarele categorii de pacienți:

- La pacienți netratați anterior sistemic,
- Tratați anterior cu inhibitori de tirozinază sau inhibitori de m-TOR sau anti-VEGF și care au progresat sub aceste terapii sau,
- Tratați anterior cu inhibitori de tirozinază și inhibitori de m-TOR care au progresat sub aceste terapii sau,
- Tratați anterior cu interferon-alfa sau interleukina-2 sau care nu se califică pentru aceste terapii

2. Vârsta > 18 ani

3. Indice de performanță ECOG 0-2

4. Probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiții de siguranță:

- Hb > 9g/dl, Le > 3.000/mm³, N > 1.000/mm³, Tr > 60.000/mm³
- Probe hepatice: bilirubina totală < 2,5 ori limita superioară a normalului (LSN), transaminaze (AST/SGOT, ALT/SGPT) și fosfataza alcalină < 5 ori LSN
- Probe renale: clearance al creatininei > 45 ml/min (sau echivalent de creatinină serică < 2 ori LSN)

II. Criterii de excludere din tratament

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Status de performanță ECOG ≥ 3
- Insuficiență hepatică severă (Clasa Child-Pugh C)
- Boala ischemică acută: boală arterială coronariană instabilă sau infarct miocardic recent (în ultimele 6 luni)
- Hipertensiune arterială necontrolată
- Sarcină/alăptare

III. Criterii de continuare a tratamentului:

- Răspuns complet, parțial sau boală stabilă
- Beneficiu clinic

IV. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Reacții adverse inacceptabile și necontrolabile chiar și după reducerea dozelor sau după terapia simptomatică specifică a reacțiilor adverse apărute în timpul tratamentului (temporar / definitiv, la latitudinea medicului curant)
 - controlul toxicității cutanate poate include tratamentul topic pentru ameliorarea simptomatică, întreruperea și/sau modificarea temporară a dozei de sorafenib sau, în cazurile severe sau persistente, încetarea tratamentului cu sorafenib.
 - în cazurile de hipertensiune arterială severă sau persistentă sau de criză hipertensivă chiar sub instituirea terapiei antihipertensive, va fi evaluată necesitatea opririi tratamentului cu sorafenib.
 - dacă un eveniment hemoragic necesită intervenție medicală, se recomandă a se lua în considerare oprirea permanentă a tratamentului cu sorafenib.
 - la pacienții care dezvoltă ischemie cardiacă și/sau infarct miocardic se va lua în considerare întreruperea sau încetarea tratamentului cu sorafenib.
 - apariția perforației gastro-intestinale impune oprirea terapiei cu sorafenib.
 - ca măsură de precauție, la pacienții care suferă intervenții chirurgicale majore se recomandă întreruperea tratamentului cu sorafenib. Experiența clinică privind intervalul de timp până la reinițierea tratamentului după o intervenție chirurgicală majoră este limitată. De aceea, decizia de reluare a tratamentului cu sorafenib după o intervenție chirurgicală majoră se va baza pe aprecierea clinică a procesului de cicatrizare.
- Boala progresivă documentată clinic și imagistic
- Absența beneficiului clinic
- Decizia pacientului sau pacientul nu s-a prezentat la control
- Decizia medicului oncolog curant
- Deces.

V. Tratament

Doza recomandată și **mod de administrare:** Doza recomandată pentru adulți este de 800 mg zilnic (câte două comprimate de 200 mg de două ori pe zi).

Perioada de tratament: Conform RCP, tratamentul va continua atât timp cât se observă un beneficiu clinic sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

Pacienții vârstnici: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (peste 65 de ani).

Insuficiență renală: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Nu există date privind pacienții care necesită dializă.

Ajustări ale dozei: În vederea controlului reacțiilor adverse ce pot apărea în cursul tratamentului se poate impune întreruperea sau reducerea dozei la două comprimate de 200 mg o dată pe zi.

VI. Monitorizare

Evaluare clinică, imagistică (ecografie, CT), biochimică, sau în funcție de simptomatologie.

Se recomandă monitorizarea periodică a electrocardiogramei și a electroliților (magneziu, potasiu, calciu) în timpul tratamentului cu sorafenibum la pacienți cunoscuți cu sau care pot dezvolta prelungirea intervalului QTc, precum pacienții cu sindrom de interval QT prelungit congenital, pacienții tratați cu doze cumulative mari de antraciline, pacienții tratați cu anumite medicamente antiaritmice sau alte produse medicamentoase care conduc la prelungirea intervalului QT, precum și la pacienții cu tulburări electrolitice cum ar fi hipokaliemie, hipocalcemie sau hipomagneziemie.

Se recomandă supravegherea constantă a tensiunii arteriale în timpul tratamentului cu sorafenibum (și tratarea ei dacă este necesar).

La pacienții la care se administrează concomitant cu sorafenib, warfarină sau fenprocumon se vor monitoriza în mod constant modificările timpului de protrombină, ale INR-ului sau episoadele hemoragice clinice.

VII. Prescriptori

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

C. Definiția afecțiunii: carcinomul tiroidian

I. Indicații:

Tratamentul pacienților cu carcinom tiroidian diferențiat (papilar/folicular/cu celule Hürthle) progresiv, local avansat sau metastatic, refractar la tratamentul cu iod radioactiv

II. Criterii de includere:

- a) Diagnostic de carcinom tiroidian diferențiat (papilar/folicular/cu celule Hürthle) confirmat histopatologic, progresiv, local avansat sau metastatic
- b) Carcinom tiroidian diferentiat refractar la iod radioactive (IRA) definit ca:
 - prezența unei leziuni fără captarea iodului la o scanare IRA sau
 - administrarea cumulată de IRA $\geq 22,2$ GBq sau

- apariția progresiei după un tratament cu IRA într-un interval de 16 luni de la înrolare sau
- după două tratamente cu IRA la interval de 16 luni unul față de celălalt

c) Vârstă > 18 ani

d) ECOG 0-2

e) TSH < 0,5 mU/L

f) Leziuni măsurabile conform RECIST

g) Probe biologice care să permită administrarea tratamentului în

condiții de siguranță:

- Hb > 9g/dl, Le > 3.000/mm³, N > 1.000/mm³, Tr > 60.000/mm³
- Probe hepatice: bilirubina totală < 2,5 ori limita superioară a normalului (LSN), transaminaze (AST/SGOT, ALT/SGPT) și fosfataza alcalină < 5 ori LSN
- Probe renale: clearance al creatininei > 45 ml/min (sau echivalent de creatinină serică < 2 ori LSN)

h) Valori normale ale TA (<150/90 mmHg)

III. Criterii de excludere:

- Alte subtipuri de cancere tiroidiene (anaplastic, medular, limfom, sarcom)
- Insuficiență hepatică severă (Clasa Child-Pugh C)
- Boala ischemică acută: boală arterială coronariană instabilă sau infarct miocardic recent (în ultimele 6 luni)
- Hipertensiune arterială necontrolată
- Sarcină / alăptare
- Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

IV. Criterii de modificare a dozei/întrerupere (temporar / definitiv, la latitudinea medicului curant):

- Toxicitatea cutanată
- HTA - în cazurile de HTA severă sau persistentă sau de criză hipertensivă chiar sub instituirea terapiei antihipertensive, va fi evaluată necesitatea opririi tratamentului cu sorafenib
- Hemoragie - dacă un eveniment hemoragic necesită intervenție medicală, se recomandă a se lua în considerare oprirea permanentă a tratamentului cu sorafenib
- ICC - la pacienții care dezvoltă ischemie cardiacă și/sau infarct miocardic se va lua în considerare întreruperea sau încetarea tratamentului cu sorafenib
- apariția perforației gastro-intestinale impune oprirea terapiei cu sorafenib.
- ca măsură de precauție, la pacienții care suferă intervenții chirurgicale majore se recomandă întreruperea tratamentului cu sorafenib. Experiența clinică privind

intervalul de timp până la reinițierea tratamentului după o intervenție chirurgicală majoră este limitată. De aceea, decizia de reluare a tratamentului cu sorafenib după o intervenție chirurgicală majoră se va baza pe aprecierea clinică a procesului de cicatrizare.

V. Durata tratamentului: până la progresia bolii sau apariția toxicităților ce depășesc beneficiul terapeutic;

VI. Forma de administrare:

Doza: 400 mg x 2/zi p.o.

Tratamentul va continua atât timp cât se observă un beneficiu clinic sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

Pacienții vârstnici: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (peste 65 de ani).

Insuficiență renală: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Nu există date privind pacienții care necesită dializă.

Ajustări ale dozei: Se recomandă ca sorafenib să se administreze fără alimente sau cu o masă cu conținut scăzut sau mediu de grăsimi. Dacă pacientul intenționează să aibă o masă bogată în grăsimi, comprimatele de sorafenib trebuie administrate cu cel puțin 1 oră înainte sau 2 ore după masă. Comprimatele trebuie înghițite cu un pahar de apă.

Conform RCP, în cazul în care este necesară scăderea dozei în timpul tratamentului carcinomului tiroidian diferențiat, doza de sorafenib va fi scăzută la 600 mg sorafenib zilnic în doze divizate (două comprimate de 200 mg și un comprimat de 200 mg la interval de douăsprezece ore).

Dacă este necesară scăderea suplimentară a dozei, doza de sorafenib poate fi scăzută la 400 mg zilnic (două comprimate de 200 mg la interval de douăsprezece ore) și în cazul în care este necesară scăderea ulterioară a dozei la un comprimat de 200 mg o dată pe zi.

După ameliorarea reacțiilor adverse non-hematologice, doza de sorafenib poate fi crescută.

VII. Monitorizare: se va monitoriza imagistic, precum și toxicitatea hepatică (AST, ALT, bilirubină), TA și EKG (interval QTc)

Se recomandă monitorizarea periodică a electrocardiografei și a electroliților (magneziu, potasiu, calciu) în timpul tratamentului cu sorafenibum la pacienți cunoscuți cu sau care pot dezvolta prelungirea intervalului QTc, precum pacienții cu sindrom de interval QT prelungit congenital, pacienții tratați cu doze cumulative mari de antraciline, pacienții tratați cu anumite medicamente antiaritmice sau alte produse medicamentoase care conduc la prelungirea intervalului QT, precum și la pacienții cu tulburări electrolitice cum ar fi hipokaliemie, hipocalcemie sau hipomagneziemie.

Se recomandă supravegherea constantă a tensiunii arteriale în timpul tratamentului cu sorafenibum (și tratarea ei dacă este necesar).

La pacienții la care se administrează concomitant cu sorafenib, warfarină sau fenprocumon se vor monitoriza în mod constant modificările timpului de protrombină, ale INR-ului sau episoadele hemoragice clinice.

VIII. Prescriptori:

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

DCI: LEUPRORELINUM

A. CANCER DE PROSTATĂ

Cancerul de prostată reprezintă principala neoplazie care afectează sexul masculin. În ceea ce privește incidența, aceasta este în continuă creștere din cauza tendinței marcate de îmbătrânire a populației. La nivel mondial se estimează că circa 33% dintre cancerule nou depistate sunt reprezentate de cancerul de prostată, cu o creștere medie estimată a incidenței de aproximativ 2% pe an, până în anul 2015. Cancerul de prostată este responsabil de circa 9% din totalul deceselor specifice prin afecțiuni neoplazice.

Screeningul PSA practicat în ultimii ani pe scară largă a determinat diagnosticarea cancerului de prostată în stadii din ce în ce mai incipiente, în care pacienții pot beneficia de terapii cu intenție curativă precum prostatectomia radicală sau radioterapia. Consecințele acestor abordări diagnostice și terapeutice sunt:

- scăderea vârstei medii a pacienților în momentul stabilirii diagnosticului de la 70 de ani în 1986 la 62 de ani în 2004.
- reducerea incidenței metastazelor în momentul diagnosticului de la 26% în 1986 la 3% în 2004.
- reducerea ratei mortalității specifice.

Tabloul clinic al pacienților cu cancer de prostată în momentul prezentării la medic poate cuprinde: PSA crescut, nodul(i) prostatici duri la tușeul rectal, simptome sugestive pentru infecție de tract urinar, obstrucție vezicală, disfuncție erectilă, simptomatologie sugestivă pentru diseminări metastatice (dureri osoase, dureri lombare joase, edeme gambiere).

Algoritmul de diagnostic al cancerului de prostată presupune:

- tușeu rectal
- dozarea nivelului seric al PSA
- ultrasonografie transrectală
- biopsie în vederea stabilirii diagnosticului histopatologic de certitudine și a scorului Gleason (cu excepția pacienților vârstnici/a celor care refuză această manevră de diagnostic)

Stadializarea și evaluarea gradului de risc al pacienților diagnosticați cu cancer de prostată sunt obligatorii anterior stabilirii conduitei terapeutice (vezi punctele I.2.A. și I.3.A.).

În mod tradițional, analogii LHRH - inclusiv acetatul de leuprorelină - au fost utilizați în terapia cancerului de prostată metastatic (N+ sau/și M+) precum și în stadiile avansate local (T3 și T4). Recomandările terapeutice actuale s-au extins la toate stadiile cu risc crescut D'Amico de recidivă (T3-4 sau scor Gleason biptic >

7 sau PSA seric > 20 ng/ml), precum și la cele cu risc intermediar de recidivă, în prezența a cel puțin 2 factori de risc dintre: PSA între 10 și 20 ng/ml, scor Gleason bioptic 7 sau stadiu clinic T2c (tumoră palpabilă în ambii lobi prostatici). Adjuvant prostatectomiei radicale hormonoterapia este standard terapeutic în cazurile pN+.

Acetatul de leuprorelină este un agonist LHRH (GnRH) care acționează prin activare hipofizară cu creșterea inițială a nivelurilor de LH și FSH ce determină stimulare testiculară ("flare-up" testosteronic) urmată de fenomene de "downregulation" a receptorilor specifici hipofizari, cu reducerea nivelelor de LH și FSH și inhibiție testiculară.

În cancerul de prostată local avansat, Acetatul de leuprorelină are eficacitate comparabilă cu terapii tradiționale precum orhiectomia sau dietilstilbestrolul, în condițiile unui profil de siguranță și tolerabilitate net superioare acestora, prin evitarea impactului psihologic negativ al orhiectomiei sau a efectelor secundare cardiovasculare importante ale dietilstilbestrolului.

Inițierea precoce a terapiei hormonale cu Acetatul de leuprorelină la pacienții cu cancer de prostată avansat ameliorează semnificativ și durabil (până la 10 ani) intervalul liber până la progresia bolii și conferă un avantaj statistic semnificativ de supraviețuire (specifică și globală).

Terapia neoadjuvantă de deprivare androgenică cu Acetatul de leuprorelină asociată prostatectomiei radicale determină reducerea volumului prostatic la până la 50% dintre pacienți și poate contribui la scăderea valorilor serice ale PSA.

Terapia neoadjuvantă cu Acetatul de leuprorelină asociată radioterapiei este benefică pentru pacienții cu cancer de prostată local avansat cu risc intermediar/crescut, determinând scăderea riscului de recurență locoregională și biochimică, prelungirea intervalului de progresie liber de boală precum și reducerea mortalității specifice.

Acetatul de leuprorelină este disponibil în trei forme de prezentare: lunară, trimestrială sau semestrială. Administrarea trimestrială sau semestrială crește complianța la terapie a pacienților prin reducerea numărului de injecții precum și a numărului de vizite medicale, ca urmare a sincronizării acestora cu ritmul recomandat al controalelor medicale periodice.

Studii clinice randomizate comparative și meta-analize demonstrează că Acetatul de leuprorelină are eficacitate și profil de siguranță echivalente cu alți analogi LHRH.

B. CANCER MAMAR

Acetatul de leuprorelină este un agonist LHRH (GnRH) care acționează prin activare hipofizară cu creșterea inițială a nivelurilor de LH și FSH ce determină stimulare ovariană ("flare-up" estrogenic) urmată de fenomene de "downregulation" a receptorilor, cu reducerea nivelelor de LH și FSH și inhibiție ovariană.

În cancerul mamar hormonosensibil la pacientele pre- și perimenopauzale, Acetatul de leuprorelină este (alături de tamoxifen) opțiunea terapeutică standard. Date recente evidențiază o prelungire a duratei recomandate a terapiei hormonale de la 2 ani la 5 ani. Acetatul de leuprorelină reprezintă o terapie adjuvantă eficientă, ce poate oferi un avantaj de supraviețuire și are un profil de siguranță și tolerabilitate superioare polichimioterapiei CMF. Aceste considerente legate de calitatea vieții raportată la beneficiile terapeutice sunt deosebit de importante în alegerea dintre ablația ovariană cu analogi LHRH și polichimioterapie.

I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN PROTOCOLUL de TRATAMENT cu ACETAT DE LEUPRORELINĂ

I. 1. Categoriile de pacienți eligibili pentru tratamentul cu acetat de leuprorelină în cancerul de prostată

1. pacienți cu cancer de prostată hormonosensibil cu indicație de terapie de privare androgenică primară (vezi mai jos) și care nu acceptă castrarea chirurgicală sau la care aceasta este contraindicată

2. pacienți cu cancer de prostată hormonosensibil în stadiu metastatic simptomatic, pentru ameliorarea simptomatologiei (terapie paliativă)

3. pacienți cu cancer de prostată hormonosensibil în stadii local avansate, ca terapie neoadjuvantă/adjuvantă radioterapiei convenționale

4. pacienți cu cancer de prostată localizat și volum prostatic $> 50 \text{ cm}^3$, ca terapie neoadjuvantă brahiterapiei (sau altei forme de terapie minim invazivă)

5. pacienți cu cancer de prostată localizat cu risc intermediar sau crescut, ca terapie neo- și/sau adjuvantă radioterapiei convenționale și/sau brahiterapiei.

6. ca tratament adjuvant al prostatectomiei radicale la pacienții cu carcinom de prostată local avansat cu risc crescut de progresie a bolii (de exemplu pN+).

7. recidiva biochimică, în faza hormonosensibilă, după iradiere +/- prostatectomie

I.2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu acetat de leuprorelină la pacienții cu cancer de prostată

- anamneză completă
- examen fizic complet
- teste sanguine: hemoleucogramă completă, PSA total seric, fosfatază alcalină serică, creatinină serică, glicemie, ALAT/ASAT.
- explorări radiologice: Rezonanță magnetică multiparametrică prostatică sau ecografie transrectală (pentru stadializare); Radiografie toracică

I.3. Evaluări complementare pentru inițierea tratamentului cu acetat de leuprorelină la pacienții cu cancer de prostată

- RMN de corp întreg (superior scintigrafiei osoase pentru detectarea metastazelor osoase, respectiv tomografiei computerizate pentru metastazele ganglionare)
- suspiciunea de afectare a ganglionilor pelvini poate fi certificată confirmată doar prin biopsie (laparoscopie/chirurgie deschisă) deoarece nici un test radiologic neinvaziv nu este fiabil -> stadializare pN+
- scintigrafia osoasă se recomandă în cazul existenței unei suspiciuni clinice de metastaze osoase sau dacă tumora este T3-4 sau slab diferențiată (scor Gleason >7) sau PSA > 20 ng/l

II. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENȚILOR ÎN TRATAMENT CU ACETAT DE LEUPRORELINĂ

Terapia cu acetat de leuprorelină se prescrie pacienților care îndeplinesc criteriile de includere expuse la punctul I.1.

SCHEME TERAPEUTICE RECOMANDATE PENTRU PACIENȚII CU CANCER DE PROSTATĂ ÎN TRATAMENT CU ACETAT DE LEUPRORELINĂ

Acetatul de leuprorelină se administrează lunar (3,75 mg sau 7,5 mg), trimestrial (11,25 mg sau 22,5 mg) sau semestrial (45 mg), injectabil subcutanat sau intramuscular (în funcție de produsul medicamentos).

1. Terapie de privare androgenică primară la pacienții cu cancer de prostată hormonosensibil în stadii avansate:

acetat de leuprorelină lunar, trimestrial sau semestrial, 18 - 36 luni.

2. Terapie paleativă la pacienții cu cancer de prostată hormonosensibil în stadiu metastatic simptomatic:

acetat de leuprorelină lunar, trimestrial sau semestrial, eventual intermitent, pe o perioadă stabilită de medicul specialist oncolog în funcție de evoluția simptomatologiei și nivelul calității vieții, care trebuie să fie superioară sub tratament comparativ cu lipsa acestuia. Obținerea unui nivel seric de castrare (testosteron < 50 ng/ml) poate constitui un criteriu de întrerupere a terapiei cu acetat de leuprorelină (sau alți analogi de LHRH)

3. Terapie neoadjuvantă 2 - 4 luni/concomitentă (+ 2 luni) iradierii pentru:

3.a. pacienți cu risc D'Amico intermediar (PSA între 10 - 20 ng/ml sau scor Gleason 7 sau T2c) sau cu risc estimat de afectare ganglionară > 15% sau "bulky disease" (formațiune tumorală mare/> 50% biopsii pozitive):

acetat de leuprorelină, lunar, trimestrial sau semestrial timp de 2 - 9 luni anterior radioterapiei/brăhiterapiei și continuat timp de 4 luni după inițierea acesteia

3.b. pacienți cu risc crescut (scor Gleason 8 - 10/stadiu T3 cu scor Gleason 7):

acetat de leuprorelină lunar, trimestrial sau semestrial timp de 2 - 9 luni anterior radioterapiei +/- brăhiterapiei și continuat timp de 18 - 36 luni după inițierea acesteia

3.c. pacienți cu cancer de prostată cu risc D'Amico scăzut (T1-2a-b și PSA < 10 ng/ml și scor Gleason < 7) și volum prostatic > 50 cm³, ca terapie neoadjuvantă, anterior brăhiterapiei (BT) sau radioterapiei externe (RTE):

acetat de leuprorelină, lunar, trimestrial sau semestrial inițiat cu circa 4 luni (2 - 6 luni) anterior BT sau RTE.

4. Pacienți cu cancer de prostată cu risc crescut (Scor Gleason 8 - 10 sau T3-, ca terapie adjuvantă radioterapiei convenționale și/sau brăhiterapiei:

acetat de leuprorelină lunar, trimestrial sau semestrial, timp de 2 - 3 luni anterior radioterapiei și continuat timp de minim 6 luni după inițierea acesteia (maxim 3 ani).

5. Pacienți pN+ sau cu risc mare de recurență biologică după prostatectomie radicală (pNo dar scor Gleason 8 - 10 sau timp de dublare a PSA <= 12 luni):

acetat de leuprorelină lunar, trimestrial sau semestrial, timp de 2 ani

6. Recidiva biochimică postiradiere (+/- prostatectomie radicală): HT intermitentă, cu perioade de hormonoterapie de 6 - 12 luni, alternând cu perioade de pauză, în funcție de simptomatologia, calitatea vieții pacientului, respectiv valorilor PSA. Orientativ, hormonoterapia poate fi reluată când PSA > 0.5 ng/ml post PR+RTE, respectiv când PSA > 3 ng/ml după RTE.

Doza de acetat de leuprorelină trebuie administrată integral (nu se fragmentează din cauza caracteristicilor de eliberare).

Administrarea se poate face subcutanat/intramuscular, sub supraveghere medicală. Asemeni altor medicamente cu administrare injectabilă, locurile de injectare trebuie schimbate periodic.

Deși s-a demonstrat că suspensia este stabilă timp de 24 de ore după reconstituire, se recomandă aruncarea acesteia dacă nu este utilizată imediat.

Acetatul de leuprorelină poate fi administrat ca monoterapie (precedat/asociat cu 2 - 4 săptămâni de antiandrogeni) sau terapie combinată cu antiandrogeni > 1 lună (flutamidă, bicalutamidă).

Scheme recomandate de terapie combinată:

A. antiandrogen inițiat simultan cu acetatul de leuprorelină și continuat pe o perioadă de 2 - 4 săptămâni - pentru prevenirea efectelor de tip "flare up" testosteronic

B. antiandrogen inițiat simultan cu acetatul de leuprorelină și continuat pe o perioadă de minimum 6 luni - recomandat pentru pacienții cu boală metastatică.

III. CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE ÎN MONITORIZAREA PACIENȚILOR ÎN TRATAMENT CU ACETAT DE LEUPRORELINĂ

Reevaluările pentru monitorizarea pacienților în tratament cu acetat de leuprorelină vor fi efectuate la interval de 3 - 6 luni de către medicul specialist oncolog.

Acestea includ:

- examen fizic complet;
- teste sanguine: hemoleucogramă completă, fosfatază alcalină serică, creatinină serică, PSA total seric +/- testosteron seric

IV. CRITERIILE DE EXCLUDERE DE LA TRATAMENTUL CU ACETAT DE LEUPRORELINĂ ALE PACIENȚILOR CU CANCER DE PROSTATĂ

A. Pacienți care au contraindicații pentru tratamentul cu acetat de leuprorelină: hipersensibilitate cunoscută la acetatul de leuprorelină, la nonapeptide similare sau la oricare dintre excipienți

B. Pacienți cu cancer de prostată metastatic și risc crescut de fenomene clinice de tip "flare up" testosteronic (tumori mari, afectare osoasă), a căror pondere reprezintă circa 4 - 10% din totalul cazurilor în stadiu M1.

V. Prescriptori: inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

B. ENDOMETRIOZA/LEIOMIOMATOZA UTERINĂ

CRITERII DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC ȘI ALEGEREA SCHEMEI TERAPEUTICE PENTRU PACIENTELE CU ENDOMETRIOZĂ/LEIOMIOMATOZĂ UTERINĂ

Endometrioza afectează circa 10% dintre femeile aflate în perioada fertilă, fiind responsabilă pentru aproximativ 15 - 25% dintre cazurile de durere pelviană și corelându-se într-o manieră foarte strânsă cu simptomele de dismenoree.

Prevalența exactă a endometriozei este dificil de evaluat deoarece nu există până în acest moment tehnici de diagnostic non-invazive, "standardul de aur" fiind încă reprezentat de identificarea prin laparoscopie și confirmarea prin examen histopatologic.

Terapia endometriozei este inițiată frecvent pe criterii clinice și/sau teste non-invazive (examen clinic, ultrasonografie) și este adesea empirică, urmărind ameliorarea simptomatologiei clinice anterior unui eventual diagnostic laparoscopic.

Metodele terapeutice adresate endometriozei sunt chirurgicale (excizia implantelor endometriale, efectuată de obicei cu ocazia laparoscopiei exploratorii) și/sau medicale: antiinflamatorii nesteroidiene, contraceptive orale, progestative, norethindone, dispozitive intrauterine cu eliberare de levonogestrel, Depo-provera, agoniști ai GnRH (LHRH), danazol.

Acetatul de leuprorelină este un agonist GnRH care acționează prin activare hipofizară cu creșterea inițială a nivelurilor de LH și FSH ce determină stimulare ovariană ("flare-up" estrogenic) urmată de fenomene de "downregulation" a receptorilor, cu reducerea nivelelor de LH și FSH și inhibiție ovariană. De asemenea, există dovezi privitoare la mecanisme de acțiune complementare precum stimularea apoptozei și reducerea proliferării celulare mediate de citokinele proinflamatorii (IL-1B și VEGF).

Acetatul de leuprorelină este o medicație eficientă și bine tolerată în terapia endometriozei, beneficiile constând în ameliorarea simptomatologiei dureroase precum și în reducerea dimensiunilor lezionale. Durata recomandată a terapiei este de maximum 6 luni.

Există experiență clinică privitoare la administrarea acetatului de leuprorelină pe termen lung (peste 6 luni) în asociere cu terapie de "add-back" (progesteron sau combinații estro-progestative) pentru tratamentul durerii pelviene cronice la pacientele cu endometrioză în stadii avansate. Avantajul asocierii terapiei "add-back" constă în prevenirea efectelor secundare de tip "flare-up" estrogenic precum

și în prevenirea demineralizărilor osoase secundare terapiei de lungă durată cu agoniști GnRH.

De asemenea, dovezi clinice recente susțin administrarea acetatului de leuprorelină pentru terapia infertilității asociate endometriozei. Studii clinice atestă că terapia cu acetat de leuprorelină pe o perioadă de 3 - 6 luni anterior fertilizării in vitro crește de peste patru ori rata de succes a sarcinii clinice.

Leiomiomatoza (fibromatoza) uterină survine la 20 - 50% dintre femeile de vârstă fertilă, fiind cel mai frecvent tip de afecțiune tumorală benignă.

Simptomatologia clinică este extrem de asemănătoare cu cea a endometriozei: dureri pelviene/senzație de presiune intrapelvică, dismenoree, menometroragie, disfuncția organelor reproducătoare precum și a celor adiacente.

Este important de subliniat că leiomiomatoza uterină este cauza unui procent semnificativ de histerectomii (de exemplu circa 40% din totalul histerectomiilor practicate în SUA).

Fibroamele uterine sunt tumori dependente de mediul hormonal. Acest fapt justifică utilizarea acetatului de leuprorelină în tratamentul leiomiomatozei uterine.

Mecanismul de acțiune sugerat constă în inhibiția de către acetatul de leuprorelină a căilor de semnalizare mediate de estradiol și progesteron, cu reducere consecutivă a dimensiunilor tumorale.

Administrarea acetatului de leuprorelină pe o perioadă de circa 3 - 4 luni preoperator determină, în afara reducerii semnificative a volumului uterin și lezional, ameliorarea valorilor serice ale hemoglobinei și hematocritului precum și reducerea semnificativă a simptomatologiei dureroase pelviene.

I. CRITERII DE INCLUDERE A PACIENȚILOR ÎN PROTOCOLUL PENTRU TRATAMENTUL CU ACETAT DE LEUPRORELINĂ

1. Categoriile de paciente eligibile pentru tratamentul cu acetat de leuprorelină

A. Paciente cu diagnostic/suspiciune clinică de endometrioză care nu acceptă intervenția chirurgicală sau la care aceasta este contraindicată, pentru ameliorarea simptomatologiei

B. Paciente cu diagnostic/suspiciune clinică de endometrioză ca terapie adjuvantă pre- și/sau postoperatorie

C. Paciente cu infertilitate secundară endometriozei, anterior fertilizării in vitro

D. Paciente cu diagnostic de leiomiomatoză uterină, ca terapie adjuvantă anterior intervenției chirurgicale (miomectomie/histerectomie)

E. Paciente perimenopauzale cu diagnostic de leiomiomatoză uterină și care nu acceptă intervenția chirurgicală sau la care intervenția chirurgicală este contraindicată, pentru ameliorarea simptomatologiei

2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu acetat de leuprorelină

- A. Anamneză completă (inclusiv cu istoricul menstrelor)
- B. Examen fizic complet
- C. Ultrasonografie pelviană
- D. Examine de laborator: hemoleucogramă, VSH, sumar de urină, culturi endocervicale (gonococ, chlamidii)
- E. Test de sarcină
- F. Prezența leziunilor endometriale diagnosticate laparoscopic, (protocol operator) și/sau histopatologic

3. Evaluări complementare pentru inițierea tratamentului cu acetat de leuprorelină

- A. Nivelul seric al CA-125 (normal < 35 UI/ml) - în anumite cazuri (de ex. paciente cu ascită/endometrioză severă cu infertilitate secundară)
- B. Alte investigații paraclinice pentru cazuri speciale (conform deciziei medicului specialist ginecolog)

II. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTELOR CU ENDOMETRIOZĂ/LEIOMIOMATOZĂ UTERINĂ ÎN TRATAMENT CU ACETAT DE LEUPRORELINĂ

Terapia cu acetat de leuprorelină se prescrie pacientelor care îndeplinesc criteriile de includere expuse la punctul I.1. de către medicul specialist ginecolog.

Scheme terapeutice recomandate:

1. Endometrioză

Acetat de leuprorelină 3,75 mg o dată pe lună sau 11,25 mg o dată la trei luni, timp de 6 luni

2. Endometrioză severă, dificil controlată

Acetat de leuprorelină 3,75 mg o dată pe lună sau 11,25 mg o dată la trei luni, timp de 6 luni

+

terapie "add-back" (progesteron sau combinații estro-progestative) în scopul prevenirii/reducerii efectelor secundare (de ex. bufeuri, insomnie, uscăciune vaginală, demineralizări osoase).

3. Endometrioză cu infertilitate secundară

Acetat de leuprorelină 3,75 mg o dată pe lună sau 11,25 mg o dată la trei luni, timp de 3 - 6 luni anterior fertilizării in vitro

4. Leiomiomatoză uterină

Acetat de leuprorelină 3,75 mg o dată pe lună sau 11,25 mg o dată la trei luni, timp de 6 luni

Doza de acetat de leuprorelină trebuie administrată integral (nu se fragmentează din cauza caracteristicilor de eliberare).

Administrarea se poate face subcutanat/intramuscular, sub supraveghere medicală. Asemeni altor medicamente cu administrare injectabilă, locurile de injectare trebuie schimbate periodic.

Deși s-a demonstrat că suspensia este stabilă timp de 24 de ore după reconstituire, se recomandă aruncarea acesteia dacă nu este utilizată imediat.

Procedura de avizare a tratamentului endometriozei/leiomiomatozei cu acetat de leuprorelină

La inițierea terapiei cu acetat de leuprorelină, avizul casei de asigurări de sănătate va fi dat pentru **3/6 luni** de tratament. Dacă medicul curant constată apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu acetat de leuprorelină sau lipsa de complianță a pacienților la terapie, va transmite imediat Comisiei casei de asigurări de sănătate decizia de întrerupere a terapiei.

III. CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE ÎN MONITORIZAREA PACIENTELOR ÎN TRATAMENT CU ACETAT DE LEUPRORELINĂ

Reevaluările pentru monitorizarea pacientelor în tratament cu acetat de leuprorelină vor fi efectuate lunar de către un medic specialist ginecolog.

Acestea vor include evaluarea dismenoreei, a durerilor/sensibilității pelviene, a dispareuniei severe precum și a indurației pelviene. Sensibilitatea și indurația pelviană vor fi evaluate prin examen fizic pelvian. Pentru evaluarea simptomatologiei dureroase se vor utiliza scale vizuale analoge (de ex. scalele de 4 puncte Biberoglu și Behrman sau chestionarul cu 79 de puncte McGill).

Pentru cazurile la care se consideră oportună/necesară administrarea prelungită (peste 6 luni) de acetat de leuprorelină, se recomandă evaluarea prin osteotomodensitometrie a densității minerale osoase lombare la un interval de până la 12 luni de la inițierea terapiei.

IV. CRITERIILE DE EXCLUDERE DE LA TRATAMENTUL CU ACETAT DE LEUPRORELINĂ ALE PACIENTELOR CU ENDOMETRIOZĂ/LEIOMIOMATOZĂ UTERINĂ

A. Paciente care au contraindicații pentru tratamentul cu acetat de leuprorelină:

- 1) hipersensibilitate cunoscută la acetatul de leuprorelină, la nonapeptide similare sau la oricare dintre excipienți
- 2) femei gravide sau care intenționează să rămână gravide în timpul acestui tratament
- 3) paciente cu sângerare vaginală nediagnosticată

B. Acetatul de leuprorelină trebuie administrat cu precauție la femeile care alăptează.

V. PRESCRIPTORI: Medici din specialitatea obstetrică ginecologie

DCI: PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ARTRITA IDIOPATICĂ JUVENILĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI: ADALIMUMABUM, ETANERCEPTUM**, ABATACEPTUM**, TOCILIZUMABUM**, GOLIMUMABUM****

Artrita idiopatică juvenilă (AIJ; alte denumiri: artrita cronică juvenilă, artrita reumatoidă juvenilă) reprezintă un grup heterogen de afecțiuni caracterizate prin durere, tumefiere și limitarea mobilității articulațiilor, persistente în timp. În formele sale severe, AIJ determină întârzierea creșterii, deformări articulare, complicații oculare și dizabilitate permanentă. O proporție însemnată a copiilor cu AIJ dezvoltă distrugerii articulare care necesită endoprotezare precoce. Prevalența AIJ este de 0,1 la 1000 copii.

Obiectivele terapiei: controlul inflamației, reducerea distrugerilor articulare, prevenirea handicapului funcțional și ameliorarea calității vieții.

I. Criterii de includere a pacienților cu artrită idiopatică juvenilă în tratamentul cu blocați de TNF α (etanercept, adalimumab, golimumab), abatacept, tocilizumab:

- este necesară îndeplinirea cumulativă a următoarelor criterii (1-5):

1. Vârsta și greutate:

- 1.1. pacienți cu vârstă între 2-18 ani pentru etanercept, adalimumab și tocilizumab;
- 1.2. pacienți cu vârstă între 6-18 ani pentru abatacept;
- 1.3. pacienți cu greutate de cel puțin 40 kg pentru golimumab.

2. Prezența uneia dintre formele active de boală

Se definește ca artrită activă:

- tumefierea sau, dacă tumefierea nu este prezentă, limitarea mișcării însoțită de durere pasivă (sensibilitate la palpare) și/sau activă (durere la mobilizare).

Următoarele forme de AIJ pot beneficia de terapie biologică:

2.1. AIJ cu cel puțin 3 articulații cu mobilitate diminuată și durere la mișcare, sensibilitate la presiune sau ambele, iar în cazul asocierii cu uveită indiferent de numărul de articulații, dacă boala nu a fost controlată cu remisie sintetice convenționale.

2.2. AIJ poliarticulară (inclusiv forma oligoarticulară extinsă) care afectează 5 sau mai multe articulații.

2.3. Artrita asociată cu entezita: prezența artritei și a entezitei respectiv artrita sau entezita însoțite de cel puțin două dintre următoarele:

- artrita la băiat cu vârsta peste 6 ani;
- sensibilitate a articulațiilor sacroiliace și/sau dureri lombo-sacrale de tip inflamator și imagistică sugestivă (IRM)
- antigenul HLA-B27 prezent
- uveita anterioară acută (simptomatică)
- antecedente heredo-colaterale (spondilită anchilozantă, artrită cu entezită, sacroiliită, boala inflamatoare intestinală, sindrom Reiter, uveita anterioară acută) la o rudă de gradul întâi.

La pacienții din categoria 2.3. se vor exclude AIJ sistemică sau artrita psoriazică.

2.4. Artrita psoriazică: artrită și psoriazis sau artrită și cel puțin două dintre următoarele: dactilită, unghii „înțepate”, onicoliză, psoriazis la o rudă de gradul întâi.

2.5. **AIJ sistemică** definită prin: artrită la una sau mai multe articulații însoțită sau precedată de febră timp de minimum 2 săptămâni și însoțită de una sau mai multe dintre următoarele manifestări sistemice:

- erupție eritematoasă fugace;
- adenomegalii multiple;
- hepatomegalie și/sau splenomegalie;
- serozită (pericardită, pleurită și/sau peritonită).

În categoria 2.5. se vor include și cazurile cu febră și cel puțin 2 manifestări sistemice persistente și care (deși au prezentat artrită în istoricul bolii) nu prezintă artrită activă la momentul ultimei evaluări.

3. Pacientul se afla într-una dintre următoarele situații:

3.1 Prezența manifestărilor de mai sus (punctul 2) în ciuda tratamentului cu:

- metotrexat în doză de 0,6 mg/kg/săptămână sau 10-15 mg/mp/săptămână fără a depăși doza de 20 mg/săptămână (doza adultului) timp de minim 3 luni – sau
- sulfasalazină în doză de 50 mg/kg/zi timp de minim 3 luni – sau

3.2. Pacientul a prezentat reacții adverse inacceptabile la metotrexat sau sulfasalazină.

3.3. Boala nu a putut fi controlată decât prin corticoterapie generală cu doze de felul celor care expun copilul la reacții adverse inacceptabile (peste 0,25 mg/kg/24 ore echivalent prednison).

4. Pentru formele sistemice și poliarticulare, reactanți de fază acută: VSH > 20 mm/h sau PCR $\geq 3 \times$ valoarea normală (determinate cantitativ; nu se admit determinări calitative sau semicantitative)

5. Absența contraindicațiilor recunoscute ale terapiilor biologice:

- infecții active concomitente;
- malignitate prezentă sau în antecedente, cu excepția cazurilor în care tratamentul biologic este avizat de medicul oncolog;
- primele 4 săptămâni după vaccinare cu vaccinuri cu virusuri vii atenuate (contraindicație temporară);

- confirmarea absentei infecției TB și cu virusurile hepatitice B și C.

Screeningul necesar înainte de orice inițiere a terapiei biologice cuprinde:

a. Tuberculoza

Înainte de inițierea terapiei se va evalua riscul pacientului cu AIJ de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condițiile riscului epidemiologic mare al acestei populații. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară (după caz) și teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculină (TCT). Pentru pacienții testați pozitiv la QuantiFERON sau la TCT (TCT) ≥ 5 mm se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniția după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). Numai la pacienții care au avut teste inițiale negative, se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau TCT), în caz de necesitate dar nu mai rar de 1 an (la reevaluare se va folosi același test care a fost folosit inițial).

Pentru detalii legate de definirea pacienților cu risc crescut și a conduitei de urmat, precum și a situațiilor particulare întâlnite în practică, medicul curant va utiliza

recomandările in extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide elaborat de Societatea Română de Reumatologie.

b. Hepatitele virale

Ținând cont de riscul crescut al reactivării infecțiilor cu virusuri hepatitice B și C, care pot îmbrăca forme fulminante, deseori letale, este imperios necesar ca înaintea inițierii terapiei cu un agent biologic să se efectueze screeningul infecțiilor cronice cu virusurile hepatitice B și C. Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitați alături de transaminaze înainte de inițierea unei terapii biologice sunt: pentru virusul hepatitic B (VHB): AgHBs, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpi anti-VHC.

Decizia de inițiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică și virusologică) a pacientului și va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică a AIJ poate fi inițiată, precum și schema de monitorizare a siguranței hepatice. Se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru infecțiile cronice cu virusuri hepatitice B și C, în caz de necesitate, dar nu mai rar de 1 an.

Pentru detalii legate de managementul infecției cu virusuri hepatitice la pacienții cu terapii biologice medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide elaborat de Societatea Română de Reumatologie și protocoalele terapeutice din hepatitele cronice aprobate de Ministerul Sănătății și Casa Națională de Asigurări de Sănătate.

II. Schema terapeutică cu agenți biologici

De regulă, orice terapie biologică se recomandă a fi administrată asociat cu un remisiv sintetic convențional (metotrexat sau sulfasalazină). În cazul în care din motive obiective, documentate corespunzător, nu este posibilă utilizarea concomitentă a niciunui remisiv sintetic convențional, următoarele terapii biologice pot fi folosite, în situații speciale ce trebuie documentate, în monoterapie: abatacept, adalimumab, etanercept, tocilizumab.

Alegerea terapiei biologice se va face ținând seama de forma de boală, particularitățile pacientului și criteriile de excludere și contraindicațiile fiecărui produs în parte.

a) **Tratamentul cu adalimumab** în asociere cu metotrexat este indicat:

- în tratamentul **artritei juvenile idiopatice, forma poliarticulară**, la pacienți cu vârsta de 2 ani și peste, atunci când răspunsul la unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare de boală (DMARDs) a fost inadecvat. Doza de adalimumab recomandată pentru pacienții cu vârsta între 2-12 ani este de 24 mg/m² suprafață corporală astfel: pentru pacienții cu vârsta între 2-4 ani până la maximum 20 mg adalimumab și pentru pacienții cu vârsta între 4-12 ani până la maximum 40 mg adalimumab administrate injectabil subcutanat la două săptămâni. La pacienții cu vârsta de 13 ani și peste se administrează o doză de 40 mg la două săptămâni fără să se țină cont de suprafața corporală.

- în tratamentul **artritei asociate entezitei** la pacienți cu vârsta de 6 ani și peste, care nu au avut un răspuns adecvat la tratamentul convențional (DMARDs) timp de minim 3 luni sau care au contraindicație majoră la acest tratament. Doza de adalimumab

recomandată este de 24 mg/mp suprafață corporală până la o doză de maximum 40 mg administrat o dată la două săptămâni prin injecție subcutanată.

În formele de artrita asociată entezitei și cu prezenta sacroiliitei active evidențiată IRM, la pacienții nonresponderi la DMARD convențional sintetic timp de 3 luni (MTX sau SSZ), adalimumab se poate administra în monoterapie.

b) **Tratamentul cu etanercept** în asociere cu metotrexat se începe la:

- pacienții diagnosticați cu **AIJ poliarticulară** cu factor reumatoid pozitiv sau negativ și **oligoartrite extinse** la copii și adolescenți cu vârste peste 2 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu DMARDs convențional sintetic timp de minim 3 luni;

- tratamentul **artritei psoriazice** la adolescenți începând cu vârsta de 12 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu DMARD convențional sintetic

- tratamentul **artritei asociate entezitei** la adolescenți începând cu vârsta de 12 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu DMARD convențional sintetic.

Utilizarea etanercept la copiii cu vârste mai mici de 2 ani nu a fost studiată.

Doza de etanercept recomandată este de 0,4 mg/kg (până la un maximum de 25 mg per doză), administrată de două ori pe săptămână sub formă de injecție subcutanată, cu un interval de 3-4 zile între doze, sau 0,8 mg/kg (până la un maximum de 50 mg pe doză) administrată o dată pe săptămână. Întreruperea tratamentului trebuie luată în considerare la pacienții care nu prezintă niciun răspuns după 4 luni.

Etanercept se poate administra în regim de monoterapie în formele de artrită asociată cu entezită cu prezența sacroiliitei evidențiată IRM.

c) **Tratamentul cu abatacept** în asociere cu metotrexat este indicat la pacienții cu **AIJ poliarticulară cu FR pozitiv sau FR negativ care nu au răspuns la cel puțin un blocant TNF**. Doza, la pacienții cu greutate corporală mai mică de 75 kg, este de 10 mg/kg, calculată pe baza greutății corporale a pacientului la fiecare administrare. La copiii și adolescenții cu greutate corporală de 75 kg sau mai mare, abatacept se va administra respectând schema terapeutică cu dozele recomandate pentru adulți, fără a se depăși o doză maximă de 1000 mg. Abatacept se va administra sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de 30 minute. După administrarea inițială, abatacept trebuie administrat la 2 și la 4 săptămâni după prima perfuzie și la interval de 4 săptămâni după aceea.

d) **Tratamentul cu tocilizumab** este indicat în asociere cu metotrexat la pacienții cu **artrită idiopatică juvenilă forma sistemică** care au avut un răspuns inadecvat la tratamentele anterioare cu AINS și corticosteroizi sistemici, precum și în asociere cu metotrexat, la pacienții cu vârsta de peste 2 ani cu **artrită idiopatică juvenilă poliarticulară** (cu factor reumatoid pozitiv sau negativ) și **oligo-articulară extinsă** care au avut un răspuns inadecvat la tratamentul anterior cu metotrexat.

Pentru pacienții cu artrită idiopatică juvenilă forma sistemică cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg, doza de tocilizumab este de 8 mg/kgc administrat în pev o dată la 2 săptămâni, iar pentru pacienții cu greutate mai mică de 30 kg, doza este 12 mg/kgc administrat în pev o dată la 2 săptămâni. Doza se calculează la fiecare administrare și se ajustează în funcție de greutatea corporală.

Pentru pacienții cu artrită idiopatică juvenilă forma poliarticulară cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg, doza de tocilizumab este de 8 mg/kgc administrat în pev o

dată la 4 săptămâni, iar pentru pacienții cu greutate mai mică de 30 kg, doza este 10 mg/kgc administrat în pev o dată la 4 săptămâni. Doza se calculează la fiecare administrare și se ajustează în funcție de greutatea corporală.

e) **Tratamentul cu golimumab** se indică în asociere cu metotrexat la pacienții cu formă poli-articulară de AIJ care au prezentat răspuns inadecvat la tratamentul anterior cu MTX. Golimumab 50 mg se administrează sub formă de injecție subcutanată o dată pe lună, la aceeași dată în fiecare lună, pentru copii cu o greutate corporală de cel puțin 40 kg.

III. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu agenți biologici

Pe baza evoluției scorurilor din sistemul ACR: număr total de articulații afectate, scara vizuală analogă/pacient (SVAp), scara vizuală analogă/medic (SVAm), VSH și CRP cantitativ.

1. Definirea ameliorării:

- a) $\geq 30\%$ reducere a scorului în cel puțin 3 din cele 5 criterii și (eventual);
- b) $\geq 30\%$ creștere a scorului în nu mai mult decât unul dintre cele 5 criterii.

2. Definirea agravării (puseului):

- a) $\geq 30\%$ creștere a scorului în cel puțin 3 din cele 5 criterii și (eventual);
- b) $\geq 30\%$ reducere a scorului în nu mai mult decât unul dintre cele 5 criterii sau
- c) cel puțin 2 articulații rămase active.

La pacienții nonresponderi la unul dintre agenții biologici sau care au dezvoltat o reacție adversă care să impună oprirea tratamentului, motivat cu documente medicale, medicul curant este singurul care poate propune schimbarea tratamentului cu un alt agent biologic în conformitate cu recomandările capitolului II al prezentului protocol.

Ținând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic, se recomandă ca la pacienții aflați în remisiune persistentă la două evaluări succesive (la minimum 6 luni interval între evaluări), să se ia în considerare, de comun acord cu părinții sau tutorele legal, reducerea treptată a administrării tratamentului biologic, în condițiile menținerii neschimbate a terapiei remisive sintetice convenționale asociate. Această reducere a expunerii la terapie biologică se face treptat, monitorizând evoluția pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la schema inițială în cazul unui puseu evolutiv de boală, după discutarea propunerii de reducere a dozei de biologic cu pacientul/părintele/tutorele legal și semnarea unui consimțământ informat.

IV. Criterii de excludere din tratamentul cu agenți biologici a pacienților:

Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu terapii biologice sau contraindicații pentru acestea:

1. criterii valabile pentru toate medicamentele biologice:

1.1. pacienți cu infecții severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste sau orice alte infecții considerate semnificative în opinia medicului curant;

1.2. tratamentul biologic este contraindicat la pacienții cu infecții active cu VHB și utilizat cu prudență la cei cu infecție cronică VHC, cu monitorizare atentă. În ambele situații de infecție virală B sau C decizia de inițiere/continuare a terapiei impune avizul medicului infecționist sau gastroenterolog;

1.3. antecedente de hipersensibilitate la substanțele active, la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;

1.4. sarcina/alăptarea; la pacienții de vârstă fertilă eventualitatea unei sarcini va fi atent discutată anterior concepției împreună cu medicul curant și medicul de obstetrică-ginecologie;

1.5. pacienți cu stări de imunodeficiență severă;

1.6. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;

1.7. afecțiuni maligne prezente sau afecțiuni maligne în antecedente, fără avizul oncologic;

1.8. orice contraindicații recunoscute ale terapilor biologice, conform RCP fiecărui produs;

1.9. lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament;

1.10. pierderea calității de asigurare;

1.11. în cazul non-aderenței majore la tratament, medicul curant va evalua cauzele acestora și oportunitatea continuării terapiei biologice, având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.

2. criterii particulare:

2.1. pentru agenții anti-TNF α : pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV);

2.2. pentru agenții anti-TNF α : pacienți cu lupus sau sindroame lupus – like

V. Precauții

1. Vaccinări.

1.1. Nu se vor administra vaccinuri vii atenuate în timpul tratamentului biologic sau în primele 3 luni de la întreruperea sa.

1.2. Înaintea inițierii tratamentului biologic, bolnavii vor fi complet vaccinați în prealabil, în acord cu schemele de vaccinare din programele naționale. În plus se vor efectua vaccinările antipneumococică, anti-hepatita A și anti-varicela. Vaccinurile vii atenuate (antivaricelic, respectiv antirujeolic) se vor administra cu minim 4 săptămâni anterior inițierii terapiei biologice.

1.3. Înaintea inițierii tratamentului biologic, părintele sau tutorele legal al pacientului pediatric va face dovada (cu un document eliberat de medicul de familie) a vaccinării complete conform schemei de vaccinări obligatorii, precum și dovada vaccinărilor antipneumococică, antivaricelă și antihepatită A sau dovada că pacientul pediatric a prezentat aceste boli. La cazurile cu boala activă la care medicul curant considera că terapia biologică nu poate fi temporizată timp de 6 luni, pentru vaccinul anti-hepatita A se poate accepta 1 doză unică de vaccin anterior inițierii acestei terapii. Pentru varicela și hepatita A dovada vaccinării poate fi înlocuită de dovada serologică a imunizării (anticorpi anti-varicela de tip IgG, respectiv anticorpi anti-HAV de tip IgG).

1.4. În concordanță cu recomandările EULAR, se consideră având doze mari următoarele medicamente cortizonice și imunosupresoare următoarele:

- pulse-terapie cu metil-prednisolon
- corticoterapia în doze ≥ 2 mg/kg/zi sau ≥ 20 mg/zi mai mult de 14 zile
- MTX ≥ 15 mg/mp/sapt (0,6 mg/kg/sapt)
- sulfasalazina ≥ 40 mg/kg/zi (peste 2 g/zi)
- ciclosporina $\geq 2,5$ mg/kg/zi
- azatioprina $\geq 1-3$ mg/kg/zi

- ciclofosfamida $\geq 0,5 - 2 \text{ mg/kg/zi}$

În cazul în care, la momentul solicitării terapiei biologice, pacienții se află deja în tratament cu doze mari de medicamente antireumatice modificatoare de boală (DMARDs) și doze mari de glucocorticoizi și nu au efectuat vaccinarea completă pentru rujeolă și/sau varicelă, medicul curant are la dispoziție scăderea dozelor de imunosupresoare sub cele menționate anterior timp de minim 2-3 săptămâni și efectuarea vaccinărilor restante după acest interval.

1.5. În situația în care schema de vaccinare obligatorie este incompletă și/sau nu se poate face dovada vaccinărilor antipneumococică, antivariolă și antihepatită A, medicul curant are obligația de a aduce la cunoștința părintelui sau tutorelui legal al pacientului pediatic riscurile legate de terapia biologică la un pacient cu schemă incompletă de vaccinare. Părintele sau tutorele legal își va asuma în scris aceste riscuri.

2. Nu se vor administra concomitent două medicamente biologice.

VI. Medici curanți și medici prescriptori

Medicul de specialitate care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu HG nr. 720/2008, completează dosarul pacientului care conține date despre:

- diagnosticul cert de artrită idiopatică juvenilă după criteriile ACR confirmat într-un centru universitar;
- istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, evoluție sub tratament, data inițierii și data opririi tratamentului);
- starea clinică (număr de articulații dureroase/tumefiate, redoare matinală, deficite funcționale)

Scala analogă vizuală (VAS) pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient este completată direct de pacient pe fișă, aceasta fiind semnată și datată de către părinte sau tutorele legal.

- nivelul reactanților de fază acută a inflamației (VSH, CRP cantitativ)
- rezultatele testării QuantiFERON TB Gold Test (teste imunologice de tip IGRA \geq interferon gamma release assay) sau a testării cutanate la tuberculină (TCT).
- rezultatele markerilor serologici pentru infecțiile cu virusuri hepatice B și C
- recomandarea tratamentului cu agenți biologici (justificare pentru inițiere, continuare sau switch);
- avizul medicului pneumolog în cazul în care determinarea QuantiFERON TB sau a TCT este pozitivă.
- avizul medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie în cazul în care este pozitiv cel puțin un marker a infecției cu virusuri hepatice.

Medicul curant are obligația să discute cu părintele sau tutorele legal al pacientului pediatic starea evolutivă a bolii, prognosticul și riscurile de complicații și necesitatea administrării corecte a tratamentului biologic, inclusiv asocierea tratamentului biologic cu DMARDs. Medicul curant care întocmește dosarul poartă întreaga răspundere pentru corectitudinea informațiilor medicale incluse, documentele sursă ale pacientului și a le pune la dispoziția Comisiilor de control ale Caselor de Asigurări de Sănătate. Medicul va asigura permanent caracterul confidențial al informației despre pacient. Medicul curant va solicita părintelui sau tutorelui legal să semneze o declarație de consimțământ privind tratamentul aplicat și prelucrarea datelor sale medicale în scopuri științifice și medicale.

Declarația de consimțământ privind tratamentul aplicat va fi reînnoită doar dacă se modifică schema terapeutică, agentul biologic sau medicul curant. În restul situațiilor declarația de consimțământ se întocmește o singură dată.

Pentru inițierea terapiei biologice sau pentru switch se impune certificarea diagnosticului, a gradului de activitate al bolii și a necesității instituirii/modificării tratamentului biologic de către un medic specialist pediatru cu atestat de studii complementare în reumatologie pediatrică dintr-un centru universitar (București, Oradea, Iași, Cluj, Târgu Mureș, Constanța).

Prescripția poate fi efectuată de către medicul de specialitate pediatrie sau reumatologie care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.

DCI: GOSERELINUM

A. ONCOLOGIE

A. Definiția afecțiunii:

- Cancer de sân diagnosticat în stadiu precoce (Goserelin, implant, 3,6 mg)
- Cancer de sân în stadiu avansat (Goserelin, implant, 3,6 mg)
- Cancer de prostată (Goserelin, implant, 3,6 mg și Goserelin implant 10,8 mg)

B. Stadializarea afecțiunii:

- Cancer de sân în stadiu avansat (Stadiile III și IV) (Goserelin implant, 3,6 mg)
- Cancer de sân diagnosticat în stadiu precoce (Stadiul I și II) (Goserelin, implant, 3,6 mg)
- Cancer de prostată care răspunde la tratamentul hormonal (Goserelin, implant, 3,6 mg)
- Cancer de prostată (Goserelin implant 10,8 mg):
 - Carcinomului de prostată metastazat;
 - Carcinomului de prostată local avansat, ca o alternativă la orhiectomie bilaterală;
 - Adjuvant al radioterapiei la pacienții cu carcinom de prostată localizat cu risc crescut de progresie sau local avansat;
 - Adjuvant înainte de radioterapie la pacienții cu carcinom de prostată localizat cu risc crescut de progresie sau local avansat;
 - Adjuvant al prostatectomiei radicale la pacienții cu carcinom de prostată local avansat cu risc crescut de progresie a bolii.

C. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):

1. Cancerul de sân (Goserelin implant, 3,6 mg):

- **Vârstă, sex:** femei în premenopauză sau perimenopauză;
- **Parametrii clinico-paraclinici:**
 - cancerului de sân în stadiu avansat care răspunde la tratamentul hormonal.
 - cancer de sân diagnosticat în stadiul precoce, cu receptori pentru estrogen, ca alternativă la chimioterapie

2. Cancerul de prostată:

- **Goserelin implant, 3,6 mg:**
Vârstă, sex: bărbați

Parametrii clinico-paraclinici: cancer de prostată care răspunde la tratament hormonal.

Goserelin implant, 10,8 mg:

- **Vârstă, sex:** bărbați

- **Parametrii clinico-paraclinici:**

- în tratamentul carcinomului de prostată metastazat;
- în tratamentul carcinomului de prostată local avansat, ca o alternativă la orhiectomie bilaterală;
- ca tratament adjuvant al radioterapiei la pacienții cu carcinom de prostată localizat cu risc crescut de progresie sau local avansat;
- ca tratament adjuvant înainte de radioterapie la pacienții cu carcinom de prostată localizat cu risc crescut de progresie sau local avansat;
- ca tratament adjuvant al prostatectomiei radicale la pacienții cu carcinom de prostată local avansat cu risc crescut de progresie a bolii.

D. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

Doza:

- 3,6 mg goserelin (un implant Goserelinum), injectabil subcutanat, în peretele abdominal anterior, la fiecare 28 zile sau 10,8 mg goserelin implant, injectabil subcutanat, în peretele abdominal anterior, la fiecare 12 săptămâni.

Perioada de tratament:

- **Goserelin implant, 3,6 mg:**

În cancerul de sân incipient: cel puțin 2 ani sau 5 ani la pacientele cu risc crescut și/sau HER2 pozitiv

- **Goserelin implant 10,8 mg:** În tratamentul adjuvant al radioterapiei în tratamentul cancerului de prostată avansat, durata hormonoterapiei este de 3 ani.

Durata optimă a tratamentului adjuvant nu a fost stabilită; într-un studiu clinic comparativ s-a demonstrat că tratamentul adjuvant cu Goserelinum timp de 3 ani, determină ameliorarea semnificativă a duratei de supraviețuire comparativ cu radioterapia izolată (Goserelin implant 10,8 mg).

E. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Parametrii clinico-paraclinici:

Cancerul de sân:

- examen fizic,

- examene de laborator ale sângelui,
- imagistica (Rx, echo sau CT - acolo unde este necesar, în funcție de evoluția bolii)

Cancerul de prostată:

- monitorizarea PSA;
- creatinina, hemoglobina și monitorizarea funcției hepatice;
- scintigrafie osoasă, ultrasunete și radiografie pulmonară.

Periodicitate:

În cancerul de sân avansat: evaluarea răspunsului după primele 3 luni de tratament, apoi ori de câte ori este necesar, în funcție de evoluția bolii.

În cancerul de sân incipient: examen fizic la fiecare 3 - 6 luni în primii 3 ani, la fiecare 6 - 12 luni pentru următorii 3 ani, apoi anual. Mamografie ipsilaterală și contralaterală la fiecare 1 - 2 ani.

În cancerul de prostată fără metastaze la distanță (M0), urmărirea pacienților se face la fiecare 6 luni.

În cancerul de prostată cu metastaze la distanță (M1) urmărirea pacienților se face la fiecare 3 - 6 luni.

F. Criterii de excludere din tratament:

• **Reacții adverse:** nu este cazul, dar criteriu de excludere poate fi oricare dintre următoarele:

Contraindicații pentru goserelin implant 3,6 mg:

Hipersensibilitate la goserelin, la alți analogi LHRH sau la oricare dintre excipienți.

Sarcină

Utilizarea goserelin în timpul alăptării nu este recomandată

Goserelin nu este indicat la copii

Contraindicații pentru goserelin implant 10,8 mg:

Hipersensibilitate la goserelină, la alți analogi LHRH (cum sunt: goserelină, leuprorelină, triptorelină, buserelină) sau la oricare dintre excipienți.

G. Prescriptori: inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați

B. ENDOMETRIOZA

A. Definiția afecțiunii:

- Endometrioză

B. Stadializarea afecțiunii:

- Endometrioză stadiile I, II, III și IV

C. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):

- vârstă, sex: femei diagnosticate cu endometrioză
- parametrii clinico-paraclinici: prezența leziunilor endometriale diagnosticate laparoscopic, (protocol operator) și/sau histopatologic

D. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

- doza: 3,6 mg goserelin (un implant), injectabil subcutanat, în peretele abdominal anterior, la fiecare 28 zile.

- perioada de tratament: numai pe o perioadă de 6 luni

Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

- parametrii clinico-paraclinici:
 - **clinic:** ameliorează simptomatologia, inclusiv durerea
 - **paraclinic:** reduce dimensiunile și numărul leziunilor endometriale.
- periodicitate: evaluarea răspunsului după primele 3 luni de tratament, apoi ori de câte ori este necesar, în funcție de evoluția bolii.

Dacă medicul curant constată apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu goserelinum sau lipsa de complianță a pacienților la terapie, va decide de întreruperea terapiei.”

E. Criterii de excludere din tratament:

- Contraindicații:

Hipersensibilitate la goserelin, la alți analogi LHRH sau la oricare dintre excipienți.

- Sarcină.

- Utilizarea implantului cu Goserelin în timpul alăptării nu este recomandată.

- Co-morbidități: Curele de tratament nu trebuie repetate datorită riscului apariției demineralizării osoase. S-a dovedit că terapia de substituție hormonală, adițională (un preparat estrogenic și un progestativ, zilnic), la pacientele care

primesc Goserelin pentru endometrioză, reduce demineralizarea osoasă, precum și simptomatologia vasomotorie.

Goserelin trebuie folosit cu precauție la femeile cu afecțiuni metabolice osoase

- Non-responder
- Non-compliant

F. Reluare tratament (condiții) - Curele de tratament nu trebuie repetate datorită riscului apariției demineralizării osoase.

G. Prescriptori: medici din specialitatea obstetrică-ginecologie

PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ARTROPATIA PSORIAZICĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI ADALIMUMABUM¹, ETANERCEPTUM**¹ (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM**¹, INFlixIMABUM**¹ (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), SECUKINUMABUM**¹**

I. Definiția afecțiunii/Factori de prognostic nefavorabil

Artropatia psoriazică (AP) este o artropatie inflamatoare cu prevalența cuprinsă între 0,1 și 1% ce apare la aproximativ o treime din bolnavii afectați de psoriazis, având o distribuție egală între sexe. AP este recunoscută a avea potențial eroziv și distructiv la aproximativ 40-60% din pacienți, cu o evoluție progresivă încă din primul an de la diagnostic. Asemănător cu artrita reumatoidă, artropatia psoriazică poate produce leziuni articulare cronice, deficit funcțional și un exces de mortalitate, cu costuri medicale și sociale semnificative.

Diagnosticul cert de AP este realizat cu ajutorul criteriilor CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis), conform căruia pacientul trebuie să aibă boală inflamatoare articulară (articulații, coloană vertebrală sau enteze) și cel puțin 3 puncte din următoarele 5 categorii:

1. psoriazis (manifest, istoric personal, istoric familial);
2. dactilită;
3. reacții osoase juxta-articulare - periostită (evidențiate radiografic la nivelul mâinilor și picioarelor);
4. absența factorului reumatoid;
5. distrofie unghială.

Artrita definită periferică poate avea următoarele forme clinice:

- oligo-artrita asimetrică;
- poliartrita simetrică;
- artrita IFD;
- artrita mutilantă.

Afectarea axială în AP cuprinde una din următoarele manifestări:

- sacroiliita;
- spondilita;
- entezita ahiliană.

În aprecierea potențialului evolutiv al bolii sunt evaluați următorii factori de prognostic nefavorabil:

- numărul mare de articulații activ afectate (tumefiate; > 5 articulații tumefiate);
- valori mari ale reactanților de fază acută: PCR/VSH (PCR de peste 5 ori limita superioară a normalului determinată cantitativ în mg/dL; VSH > 50 mm/h);
- modificări distructive/erozive osteo-articulare evidențiate radiologic;
- prezența manifestărilor extra-articulare (în special dactilită).

II. Tratamentul artropatiei psoriazice

Tratamentul remisiv (de fond) al AP este obligatoriu în toate formele active ale bolii. Nomenclatura utilizată în acest protocol respectă recomandările actuale EULAR: terapii remisive sau modificatoare de boală (disease-modifying antirheumatic drugs - DMARDs), care se clasifică în: remisive sintetice convenționale (csDMARDs) și remisive biologice (bDMARDs), care pot fi originale (boDMARDs) sau biosimilare (bsDMARDs).

Conform recomandărilor EULAR, revizia 2015, tratamentul cu csDMARDs reprezintă prima linie terapeutică, este obligatoriu în toate formele active ale bolii și trebuie început cât mai devreme de la stabilirea diagnosticului (ideal în primele 6 săptămâni de la diagnostic). Obiectivul terapeutic urmărit este obținerea:

- remisiunii bolii, ori de câte ori este posibil (cel mai frecvent în formele de boală depistate timpuriu, cu inițierea precoce a tratamentului);
- activității joase a bolii, la cazurile la care nu se poate obține remisiunea (cel mai frecvent în formele constituite de boală).

Cele mai utilizate terapii sunt reprezentate de:

- antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS), care se folosesc pentru controlul durerii și a simptomelor, și/sau glucocorticoizii în administrare locală;

- metotrexat: conform EULAR reprezintă csDMARDs de primă alegere, cu excepția cazurilor când există contraindicații majore, în doza de întreținere uzuală (20 mg/săptămână). Pentru creșterea toleranței asocierea de folat este de regulă recomandată, iar administrarea injectabilă (subcutanată sau intramusculară) trebuie luată în calcul pentru creșterea biodisponibilității și reducerea riscului de efecte adverse digestive (alături de administrarea de domperidonă și antiemetice: ondasetron sau granisetron). Metotrexatul este preferat în forma cu psoriazis manifest deoarece el prezintă eficacitate demonstrată și în afectarea cutanată.

- leflunomid: utilizat ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat sau la pacienții non-responsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacții adverse la metotrexat, în doză uzuală de 20 mg/zi oral;

- sulfasalazină: utilizată ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat sau la pacienții non-responsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacții adverse la alte csDMARD, în doza de întreținere uzuală de minim 2 g/zi, crescută până la 3 g/zi (în funcție de toleranță);

- ciclosporina: 3-5 mg/kgc/zi oral;

În funcție de particularitățile cazului tratat și de gradul de activitate a bolii, medicul curant formulează schema de tratament și indică aceste preparate remisive, care se pot utiliza singure sau în asociere. Asocierea trebuie de obicei să includă metotrexat.

Evaluarea activității bolii

Evaluarea activității bolii este obligatorie pentru alegerea schemei terapeutice și evaluarea gradului de răspuns la tratament, făcându-se prin calcularea unui indice cumulativ numit indicele de activitate a bolii în artropatia psoriazică (Disease Activity Index for PSoriatic Arthritis - DAPSA), care include:

- numărul articulațiilor dureroase (NAD): evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 68 de articulații;

- numărul articulațiilor tumefiate (NAT): evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 66 de articulații;

- evaluarea globală a activității bolii de către pacient (PtGA) pe o scală analogă vizuală (VAS) în centimetri (0-10);

- evaluarea durerii de către pacient (PtPain) pe scala analogă vizuală (VAS) în centimetri (0-10);

- PCR cantitativ (în mg/dL).

Formula de calcul DAPSA este următoarea: $NAD_{68} + NAT_{66} + PtGA (VAS \text{ în cm}) + PtPain (VAS \text{ în cm}) + CRP (mg/dL)$.

În evaluarea semnificației DAPSA se ține cont de următoarele definiții:

- remisiune: DAPSA \leq 4;
- activitate scăzută a bolii (LDA): $4 < \text{DAPSA} \leq 14$;
- activitate moderată a bolii (MDA): $14 < \text{DAPSA} \leq 28$;
- activitate ridicată a bolii (HDA): $\text{DAPSA} > 28$.

Pentru aprecierea răspunsului la tratament se vor folosi criteriile de răspuns DAPSA. Astfel:

- scăderea (reducerea) cu 85% a DAPSA (DAPSA85) față de evaluarea inițială (înainte de inițierea respectivului tratament) semnifică răspuns bun la tratament;
- scăderea (reducerea) cu 75% a DAPSA (DAPSA75) față de evaluarea inițială (înainte de inițierea respectivului tratament) semnifică răspuns moderat la tratament;
- scăderea (reducerea) cu 50% a DAPSA (DAPSA50) față de evaluarea inițială (înainte de inițierea respectivului tratament) semnifică răspuns minor la tratament.

Evoluția bolii va fi strâns monitorizată, clinic și biologic (lunar sau cel puțin o dată la fiecare 3-6 luni), iar medicul curant va adapta și va modifica schema de tratament, utilizând DAPSA ca indicator global de evoluție al afecțiunii, ținta terapeutică fiind obținerea remisiunii sau atingerea unui grad scăzut de activitate a bolii. Nu este recomandată utilizarea de parametri individuali (clinici sau biologici) pentru a aprecia evoluția bolii sub tratament, aplicarea indicilor compoziți fiind întotdeauna superioară. Dacă nu se obține nicio îmbunătățire în interval de cel mult 3 luni de la inițierea terapiei sau dacă obiectivul terapeutic nu este atins în 6 luni, terapia trebuie reconsiderată, ca preparate, doze sau scheme terapeutice.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate încadra cazul ca responder sau nonresponder la tratamentul cu csDMARDs, situație în care se poate indica utilizarea terapiei blocante de TNF α . Pacienții cu AP activă, la care boala nu poate fi satisfăcător controlată prin aplicarea corectă a tratamentului csDMARDs, necesită utilizarea de tratament biologic. Prescrierea acestuia va fi făcută numai la indicația medicului reumatolog, care va ține cont de particularitățile cazului și de caracteristicile fiecărui preparat biologic, așa cum sunt descrise în rezumatul caracteristicilor fiecărui produs, de recomandările ghidurilor terapeutice (EULAR) și a protocoalelor de prescriere aprobate. Complexitatea și riscurile terapiei biologice impun supravegherea permanentă a pacientului de către medicul curant în centre de specialitate reumatologice. În vederea inițierii unei terapii biologice, medicul curant va înregistra o serie de parametri de activitate a bolii, între care următorii sunt obligatorii:

- numărul de articulații dureroase (NAD) din 68 de articulații dureroase;
- numărul de articulații tumefiate (NAT) din 66 de articulații tumefiate;
- evaluarea globală a activității bolii de către pacient pe scala analogă vizuală (VAS) în centimetri (0-10);
- evaluarea durerii de către pacient pe scala analogă vizuală (VAS) în centimetri (0-10);
- PCR cantitativ (în mg/dL).

Datele medicale ale pacientului vor fi introduse într-o aplicație informatică numită Registrul Român de boli Reumatice (RRBR).

Criterii de includere a pacienților cu AP în tratamentul biologic cu blocați de TNF α (adalimumabum, etanerceptum original și biosimilar, golimumabum, infliximabum original și biosimilar) și blocați de IL17 (secukinumabum)

Pentru includerea unui pacient cu AP în terapia biologică este necesară îndeplinirea simultană a următoarelor 4 criterii:

1. diagnostic cert de AP conform criteriilor CASPAR;
2. pacienți cu AP severă, cu activitate ridicată a bolii (DAPSA > 28), în ciuda tratamentului administrat. Pacienții trebuie să prezinte cel puțin:

- 5 articulații dureroase și tumefiate (evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 68 articulații dureroase și 66 articulații tumefiate; prezența dactilitei sau a entezitei se cuantifică drept o articulație);

- PCR de peste 3 ori limita superioară a valorilor normale, determinată cantitativ în mg/dL.

3. Eșecul la terapia convențională:

- pacienții cu AP fără factori de prognostic nefavorabil, nonresponsivi la csDMARDs, corect administrate (atât ca doze, cât și ca durată a terapiei), respectiv după utilizarea a cel puțin 2 terapii remisivă sintetice, cu durata de minim 12 săptămâni fiecare, dintre care una este de obicei reprezentată de metotrexat (cu excepția cazurilor cu contraindicație majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament având documentație medicală);

- pacienți cu AP cu factori de prognostic nefavorabil nonresponsivi după utilizarea a cel puțin o terapie remisivă sintetică administrată în doză maximă cu durată de minim 12 săptămâni reprezentată de metotrexat (cu excepția cazurilor cu contraindicație majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament având documentație medicală);

- pacienți cu AP predominant axială, activă (BASDAI > 6) nonresponsivi după utilizarea a cel puțin la 2 AINS administrate în doză maximă pe o perioadă de 6 săptămâni fiecare, chiar dacă terapia cu csDMARDs nu a fost încercată, deoarece csDMARDs nu și-au dovedit eficacitatea în boala axială;

- pacienți cu AP cu entezită și/sau dactilită activă nonresponsivi la 2 AINS administrate în doză maximă pe o perioadă de 6 săptămâni fiecare și/sau injectări locale de glucocorticoizi chiar dacă terapia cu csDMARDs nu a fost încercată, deoarece csDMARDs nu și-au dovedit eficacitatea în tratamentul acestor determinări ale bolii.

4. Absența contraindicațiilor recunoscute pentru terapiile biologice.

În cazul în care medicul curant decide să nu indice metotrexat, motivul acestei decizii va fi explicit menționat, iar prezența unor eventuale contraindicații sau reacții adverse va fi adecvat documentată.

Definirea unui caz ca fiind non-responder la csDMARDs se face prin persistența criteriilor de activitate, după 12 săptămâni de tratament continuu, cu doza maximă recomandată uzual și tolerată din preparatul remisiv respectiv, excepție făcând pacienții cu AP predominant axială și pacienții cu AP cu entezită și/sau dactilită activă la care utilizarea de AINS este suficientă în dozele maxime în ultimele 12 săptămâni, deoarece csDMARDs nu și-au dovedit eficacitatea în boala axială și în AP cu entezită și/sau dactilită.

Pentru a fi relevante, toate evaluările (clinice și de laborator) privind activitatea bolii, precum și cele pentru excluderea contraindicațiilor de terapie biologică vor fi efectuate într-o perioadă relativ scurtă (ce nu va depăși 4 săptămâni).

Screeningul necesar înainte de orice inițiere a terapiei biologice

1. *Tuberculoza*

Înainte de inițierea terapiei se va evalua riscul pacientului cu artropatie psoriazică de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condițiile riscului epidemiologic mare al acestei populații. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară și teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculină (TCT). Pentru pacienții testați pozitiv la QuantiFERON sau la TCT (TCT) ≥ 5 mm se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniția după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). Numai la pacienții care au avut teste inițiale negative, se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau TCT), în caz de necesitate dar nu mai rar de 1 an (la reevaluare se va folosi același test care a fost folosit inițial).

Pentru detalii legate de definirea pacienților cu risc crescut și a conduitei de urmat, precum și a situațiilor particulare întâlnite în practică, medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al artropatiei psoriazice elaborat de Societatea Română de Reumatologie.

2. Hepatitele virale

Ținând cont de riscul crescut al reactivării infecțiilor cu virusuri hepatitice B și C, care pot îmbrăca forme fulminante, deseori letale, este imperios necesar ca înainte de inițierea terapiei cu un agent biologic să se efectueze screeningul infecțiilor cronice cu virusurile hepatitice B și C. Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitați alături de transaminaze înainte de inițierea unei terapii biologice sunt: pentru virusul hepatitic B (VHB): AgHBs, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpi anti-VHC.

Decizia de inițiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică și virusologică) a pacientului și va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică a AP poate fi inițiată, precum și schema de monitorizare a siguranței hepatice. Se recomandă repetarea periodică a screeningului pentru infecțiile cronice cu virusuri hepatitice B și C, în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an.

Pentru detalii legate de managementul infecției cu virusuri hepatitice la pacienții cu terapii biologice medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al artropatiei psoriazice elaborat de Societatea Română de Reumatologie și protocoalele terapeutice din hepatitele cronice aprobate de Ministerul Sănătății și Casa Națională de Asigurări de Sănătate.

Scheme terapeutice

Conform recomandărilor EULAR, medicul curant poate alege ca prima soluție terapeutică biologică oricare dintre următorii inhibitori TNF α (listați în ordine alfabetică: adalimumab, etanercept original sau biosimilar, golimumab, infliximab original sau biosimilar) sau secukinumab, fără a se acorda preferință sau prioritate unui produs în funcție de particularitățile cazului. Schemele terapeutice sunt următoarele:

- **adalimumabum**: 40 mg o dată la 2 săptămâni, subcutanat;
- **infliximabum (original, biosimilar)**: în doze de 5 mg/kgc, în PEV, administrat în ziua 0 și apoi la 2 și 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni.
- **etanerceptum (original, biosimilar)**: 25 mg de 2 ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, subcutanat.

- **golimumabum**: 50 mg injectabil subcutanat administrat o dată pe lună în aceeași dată a fiecărei luni. La pacienții cu greutate peste 100 kg care nu ating răspunsul clinic după 3 sau 4 doze golimumab 50 mg se crește doza la 100 mg o dată pe lună în aceeași dată a lunii.

- **secukinumabum**: doza recomandată este de 150 mg/săptămână subcutanat timp de 4 săptămâni (1 injecție la săptămânile 0, 1, 2 și 3), ulterior de 150 mg/lună subcutanat (1 injecție în fiecare lună începând cu săptămâna 4), doar la pacienții naivi la inhibitori TNF α .

Conform noilor recomandări și evidențe nu este obligatorie asocierea biologicului cu un remisiv sintetic convențional. Acesta poate fi continuat la latitudinea medicului curant pentru prevenirea apariției de anticorpi anti-medicament biologic.

Tratamentul biologic inițiat este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie (îndeplinind criteriile de ameliorare de mai jos) și nu dezvoltă reacții adverse care să impună oprirea terapiei. Evaluarea răspunsului la tratament se face la fiecare 24 săptămâni de tratament.

Evaluarea răspunsului la tratament

Evaluarea răspunsului la tratament este apreciat prin urmărirea următorilor parametri clinici și de laborator:

- numărul de articulații dureroase (NAD) din 68 de articulații;
- numărul de articulații tumefiate (NAT) din 66 de articulații;
- scala analogă vizuală (VAS în centimetri 0-10) pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient;
- scala analogă vizuală (VAS în centimetri 0-10) pentru evaluarea durerii de către pacient;
- PCR (cantitativ) în mg/dL;
- indicele cumulativ DAPSA.

Pentru a fi relevante, toate evaluările (clinice și de laborator) privind activitatea bolii, precum și cele pentru identificarea unor potențiale reacții adverse vor fi efectuate într-o perioadă relativ scurtă (ce nu va depăși 4 săptămâni). În conformitate cu recomandările EULAR și principiile strategiei terapeutice „treat to target”, obiectivul terapeutic este reprezentat de obținerea remisiunii, iar în cazurile în care aceasta nu este posibilă, de obținerea unei activități joase a bolii.

Continuarea tratamentului

În cazul pacienților în curs de tratament biologic (inclusiv cei provenind din cazuri pediatrice, terapii inițiate în străinătate sau alte situații justificate, corespunzător documentate), pacientul este considerat ameliorat (responder) și poate continua tratamentul cu condiția atingerii obiectivului terapeutic, respectiv atingerea remisiunii ($DAPSA \leq 4$) sau cel puțin a activității scăzute a bolii ($4 < DAPSA \leq 14$). Până la obținerea acestui obiectiv se acceptă un răspuns bun sau moderat la tratament ($DAPSA_{85}$, $DAPSA_{75}$) față de evaluarea inițială (înainte de inițierea tratamentului biologic).

Se definesc ca nonresponderi la tratamentul administrat acei pacienți care au un răspuns minor la tratament respectiv o scădere cu 50% a DAPSA ($DAPSA_{50}$) față de evaluarea inițială (înainte de inițierea respectivului tratament biologic) menținându-se în boală cu activitate moderată ($14 < DAPSA \leq 28$) sau înaltă ($DAPSA > 28$).

În cazul pacienților care au răspuns la tratament, dar la care se înregistrează o pierdere a răspunsului, definite prin prezența unui răspuns minor la tratament, respectiv

ameliorare doar cu 50% a valorii DAPSA (DAPSA50) între 2 evaluări succesive, cu condiția trecerii într-un grad mai mare de activitate (de exemplu de la remisiune la activitatea joasă sau de la activitate joasă la activitate moderată), se impune schimbarea terapiei administrate.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate recomanda continuarea sau schimbarea tratamentului administrat.

Schimbarea terapiei biologice

La pacienții non-responderi la primul tratament biologic administrat sau care au dezvoltat o reacție adversă care să impună oprirea respectivului tratament, medicul curant va recomanda utilizarea altei terapii biologice, putând alege un alt inhibitor TNF α (pe care pacientul nu l-a mai încercat, listați în ordine alfabetică: adalimumabum, etanerceptum original sau biosimilar, golimumabum, infliximabum original sau biosimilar), cu mențiunea că nu este permisă folosirea unui biosimilar după un produs original care nu a fost eficient sau a produs o reacție adverse (inversul afirmației fiind și el corect).

În cazul în care medicul curant constată lipsa de răspuns la tratamentul administrat sau apariția unei reacții adverse care să impună oprirea tratamentului, acesta poate recomanda modificarea schemei terapeutice înainte de împlinirea celor 24 de săptămâni prevăzute pentru evaluarea uzuală de eficacitate. Conform EULAR, lipsa răspunsului la 3 luni de la inițierea unei terapii impune schimbarea acesteia.

Același protocol de modificare a schemei de tratament se repetă ori de câte ori este nevoie, respectiv pacientul nu mai răspunde la terapie sau dezvoltă o reacție adversă care să impună oprirea terapiei.

Atitudinea la pacienții aflați în remisiune persistentă (boală inactivă)

În conformitate cu recomandările EULAR și ținând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic, se recomandă ca la pacienții aflați în remisiune persistentă (definită prin DAPSA ≤ 4 sau absența activității bolii la nivel articular periferic și axial, cutanat, unghial, absența entezitei și a dactilitei, prezența valorilor normale a VSH și PCR) la două evaluări consecutive la interval de 6 luni se recomandă ca tratamentul biologic administrat să fie redus progresiv prin creșterea intervalului dintre administrări. Aceasta reducere a expunerii la terapie biologică se face treptat, monitorizând evoluția pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la dozele/frecvența inițială în cazul unui puseu evolutiv de boală. Reducerea expunerii la terapie biologică va fi aplicată cu acordul scris al pacientului, numai după ce acesta a fost informat de medicul curant asupra avantajelor și riscurilor spațierii intervalului de administrare.

O schemă propusă de reducere a expunerii la agentul biologic se face după cum urmează:

- adalimumabum 40 mg injectabil subcutanat - se crește intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la o lună, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- etanerceptum (original sau biosimilar) pentru doza de 50 mg/săpt. injectabil subcutanat - se crește intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la 2 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- golimumabum 50 mg injectabil subcutanat - se crește intervalul la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeași dată a lunii, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

- infliximabum (original sau biosimilar) utilizat în doza care a indus remisiunea - se crește intervalul între perfuzii la 10 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 12 săptămâni, fără a se depăși intervalul de 16 săptămâni între administrări;
- secukinumabum 150 mg injectabil subcutanat se crește intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeași dată a lunii, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu terapii biologice sau contraindicații pentru acestea

1. pacienți cu infecții severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste sau orice alte infecții considerate semnificative în opinia medicului curant;

2. tratamentul biologic este contraindicat la pacienții cu infecții active cu VHB și utilizat cu prudență la cei cu infecție cronică VHC, cu monitorizare atentă. În ambele situații de infecție virală B sau C decizia de inițiere / continuare a terapiei impune avizul medicului infecționist sau gastroenterolog;

3. antecedente de hipersensibilitate la adalimumab, etanercept (original sau biosimilar), golimumab, infliximab (original sau biosimilar), la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;

4. sarcina/alăptarea; la pacienții de vârstă fertilă eventualitatea unei sarcini va fi atent discutată anterior concepției împreună cu medicul curant și medicul de obstetrică-ginecologie;

5. pacienți cu stări de imunodeficiență severă;

6. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;

7. afecțiuni maligne prezente sau afecțiuni maligne în antecedente fără aviz oncologic.

8. orice contraindicații recunoscute ale terapilor biologice, conform RCP fiecărui produs;

9. lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament;

10. pierderea calității de asigurat;

11. în cazul non-aderenței la tratament, medicul curant va evalua cauzele acestora și oportunitatea continuării terapiei biologice, având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.

12. pentru infliximab original sau biosimilar, readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni;

13. insuficiența cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV), cu excepția etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului

14. pacienți cu lupus sau sindroame lupus-like, cu excepția etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului

III. Prescriptori

Medicul de specialitate care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de

sănătate, cu modificările și completările ulterioare, va completa o foaie de observație/fișă medicală care va conține evaluările clinice și de laborator sau imagistice necesare, datele fiind introduse în aplicația informatică Registrul Român de Boli Reumatice.

Se recomandă înregistrarea următoarelor date, atât la inițierea terapiei, cât și pe parcursul evoluției bolii sub tratament:

- informații demografice și generale despre pacient;
- diagnosticul cert de AP conform criteriilor CASPAR;
- istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, data inițierii și data opririi tratamentului, evoluție sub tratament), prezența manifestărilor sistemice sau non-articulare;
- antecedente semnificative și comorbidități;
- starea clinică actuală (NAD, NAT, VAS pacient, deficite funcționale);
- nivelul reactanților de fază acută (VSH, CRP cantitativ);
- rezultatele screening-ului pentru tuberculoză (inclusiv rezultat test QuantiFERON), avizul medicului pneumolog în cazul unui rezultat pozitiv;
- rezultatele testelor pentru hepatitele virale B și C, avizul medicului gastroenterolog sau infecționist în cazul unui rezultat pozitiv;
- alte teste de laborator relevante;
- evaluarea gradului de leziuni osteo-articulare (imagistic: radiologic);
- justificarea recomandării tratamentului cu agenți biologici (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);
- preparatul biologic recomandat: denumirea comună internațională și denumirea comercială, precizând doza și schema terapeutică;
- nivelul indicilor compoziți: DAPSA și după caz îndeplinirea criteriilor de remisiune/boală cu activitate scăzută;
- apariția și evoluția în caz de reacții adverse post-terapeutice, complicații, comorbidități.

Scala analogă vizuală (VAS) este completată direct de pacient pe fișă, acesta semnând și datând personal.

Pentru inițierea terapiei biologice se recomandă obținerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (București, Iași, Cluj, Târgu Mureș, Constanța, Craiova, Timișoara) privind diagnosticul, gradul de activitate a bolii și necesitatea instituirii tratamentului biologic.

Medicul curant are obligația să discute cu pacientul starea evolutivă a bolii, prognosticul și riscurile de complicații, justificând indicația de tratament biologic. Vor fi detaliate atât beneficiile previzibile, cât și limitele și riscurile potențiale ale acestor terapii, vor fi discutate diversele variante de tratament disponibil (preparate și scheme terapeutice), precum și monitorizarea necesară, astfel încât pacientul să fie complet informat asupra tuturor aspectelor legate de tratamentul biologic recomandat. Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declarație de consimțământ informat privind tratamentul recomandat, care va include în clar denumirea comună internațională și numele comercial al preparatului recomandat și va fi semnată și datată personal de către pacient. Consimțământul este obligatoriu la inițierea tratamentului biologic, precum și pe parcursul acestuia, dacă: se schimbă schema terapeutică (denumirea comună internațională sau preparat comercial, doza sau frecvența de administrare) sau pacientul

trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligația de a păstra originalul consimțământului informat.

DCI: PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN SPONDILITA ANCHILOZANTĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI: ADALIMUMABUM1, CERTOLIZUMABUM**1Ω, ETANERCEPTUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM**1, INFLIXIMABUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), SECUKINUMABUM**1**

I. Definiția afecțiunii

Spondilita anchilozantă (SA), care face parte din grupul spondilartritei axiale, este o boală inflamatoare cronică care interesează predominant coloana vertebrală, dar și articulațiile periferice, caracteristica majoră fiind afectarea precoce a articulațiilor sacroiliace. Impactul socioeconomic al spondilitei anchilozante este reprezentat de:

1. prevalența (0,5%-1%), debutul la vârste tinere (18-30 ani), în perioada cea mai productivă a vieții;
2. evoluție rapid progresivă spre anchiloză ce determină pensionarea în primul an după diagnostic a 5% dintre pacienți și invaliditatea a 80% dintre pacienți după 10 ani; speranța de viață a pacienților este redusă cu 5-10 ani;
3. costuri indirecte mari (aproximativ 75%) prin pensionare înaintea limitei de vârstă, invaliditate severă ce nu permite autoîngrijirea, pacienții având frecvent nevoie de însoțitor.

II. Tratamentul spondilitei anchilozante

Tratamentul trebuie ghidat în funcție de:

- a) manifestări clinice actuale ale bolii (axiale, periferice, extra-articulare);
- b) simptomatologia pacientului și factori de prognostic:
 - activitatea bolii/inflamație;
 - durere;
 - nivel de funcționalitate/dizabilitate;
 - afectare a articulațiilor coxofemorale, anchiloze la nivelul coloanei.
- c) factori individuali (sex, vârstă, comorbidități, medicație concomitentă);
- d) dorințele și expectativele pacientului.

Cele mai utilizate terapii sunt:

- *antiinflamatoarele nesteroidiene* (AINS) - au fost primele și pentru mult timp singurele medicamente folosite în tratamentul pacienților cu spondilartrite. Evaluarea eficacității AINS necesită administrarea unor doze maxime pe o perioadă de minimum de 6 săptămâni.

- *sulfasalazina* - este cel mai folosit medicament de fond cu nivel de indicație în tratamentul afectărilor periferice din spondilita anchilozantă. Nu influențează evoluția formelor axiale sau entezite. Doza eficientă de sulfasalazină este de 2-3 g/zi oral, tratamentul fiind inițiat cu 500 mg/zi și crescut progresiv până la doza eficientă. Se consideră nonresponder la sulfasalazină lipsa de ameliorare după 4 luni de tratament.

- *terapia biologică* a modificat prognosticul pacienților cu SA, determinând nu doar ameliorări semnificative ale activității bolii, ci și oprirea evoluției bolii într-un stadiu avantajos, permițând reintegrarea socială a pacienților tineri condamnați la invaliditate, cu scăderea costurilor totale și în special a celor indirecte datorate handicapului și echilibrarea balanței cost/beneficiu.

Criterii de includere a pacienților cu spondilită anchilozantă în tratament biologic cu blocați de TNF α (adalimumabum, certolizumabum, etanerceptum original și biosimilar, golimumabum, infliximabum original și biosimilar) și blocați de IL7 (secukinumabum):

1. Diagnostic cert de spondilită anchilozantă conform criteriilor New York (1984), adaptate:

- a) durere lombară joasă și redoare matinală de peste 3 luni care se ameliorează cu efortul și nu dispare în repaus;
- b) limitarea mișcării coloanei lombare în plan sagital și frontal;
- c) limitarea expansiunii cutiei toracice, față de valorile normale corectate;
- d) criteriul imagistic: sacroiliita unilaterală grad 3-4 sau sacroiliita bilaterală grad 2-4 radiografic sau prezența de leziuni active (acute) pe imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) reprezentate în special de edem osos subcondral.

Diagnosticul cert de spondilită anchilozantă presupune prezența criteriului imagistic asociat cel puțin unui criteriu clinic.

2. Boala activă și severă

- BASDAI > 6 la 2 evaluări succesive separate de cel puțin 4 săptămâni și ASDAS \geq 2,5 (boală cu activitate înaltă sau foarte înaltă)

- VSH > 28 mm/h și/sau proteina C reactivă (PCR) de peste 3 ori limita superioară a normalului (determinată cantitativ, nu se admit evaluări calitative sau semicantitative).

BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index) este format din 6 întrebări privind principalele 5 simptome din spondilită anchilozantă: oboseală, durerea coloanei cervicale, toracale sau lombare, durerea/tumefacția articulațiilor periferice, durerea la atingere ori presiune la nivelul entezelor, redoare matinală (severitate, durată). Aprecierea se face folosind scala analogă vizuală (VAS) - o scală de 0-10, în care se notează cu 0 = absența durerii, oboselii și 10 = durere sau oboseală foarte severă. Se face scorul total adunând întrebările 1-4 cu media întrebărilor 5 și 6, iar rezultatul se împarte la 5. (vezi anexa BASDAI).

ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) este format din 5 variabile: durerea lombară cuantificată în întrebarea nr. 2 din BASDAI, durata redorii matinale cuantificată prin întrebarea nr. 6 din BASDAI, VAS (0-10) care cuantifică activitatea bolii de către pacient în ultima săptămână, durerile și tumefacțiile articulare resimțite de pacient cuantificate prin a treia întrebare din BASDAI, VSH (la 1 h) sau PCR cantitativ (mg/L).

În funcție de valorile scorului ASDAS activitatea bolii se împarte pe următoarele paliere:

- ASDAS \geq 3,5 (boală cu activitate foarte înaltă);

- ASDAS $\geq 2,1$ și $< 3,5$ (boală cu activitate înaltă);
- ASDAS $> 1,3$ și $< 2,1$ (boală cu activitate medie);
- ASDAS $\leq 1,3$ (boală inactivă).

3. Eșecul terapiilor tradiționale

a) cel puțin 2 AINS administrate continuu, cel puțin 6 săptămâni fiecare, la doze maxim recomandate sau tolerate pentru pacienții cu forme axiale. Pacienții cu afectare axială nu au nevoie de DMARD (sulfasalazinum) înainte de terapia biologică;

b) sulfasalazina în formele periferice, cel puțin 4 luni de tratament la doze maxim tolerate (2-3 g/zi);

c) răspuns inefficient la cel puțin o administrare de glucocorticoid injectabil local în artritele periferice și/sau entezitele active, dacă este indicată.

4. Prezența afectărilor articulațiilor coxofemorale și a manifestărilor extra-articulare reprezintă factori adiționali ce permit administrarea terapiei anti-TNF α la un scor mai mic de activitate al bolii cu un BASDAI > 4 sau la un scor al ASDAS între 2,1 și 2,5.

Screeningul necesar înainte de orice inițiere a terapiei biologice

1. *Tuberculoza*

Înainte de inițierea terapiei se va evalua riscul pacientului cu SA de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condițiile riscului epidemiologic mare al acestei populații. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară și teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculină (TCT). Pentru pacienții testați pozitiv la QuantiFERON sau la TCT (TCT) ≥ 5 mm se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniția după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). Numai la pacienții care au avut teste inițiale negative, se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau TCT), în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an (la reevaluare se va folosi același test care a fost folosit inițial).

Pentru detalii legate de definirea pacienților cu risc crescut și a conduitei de urmat, precum și a situațiilor particulare întâlnite în practică, medicul curant va utiliza recomandările în extenso din Ghidul de tratament al SA elaborat de Societatea Română de Reumatologie.

2. *Hepatitele virale*

Ținând cont de riscul crescut al reactivării infecțiilor cu virusuri hepatitice B și C, care pot îmbrăca forme fulminante, deseori letale, este imperios necesar ca înainte de inițierea terapiei cu un agent biologic să se efectueze screeningul infecțiilor cronice cu virusurile hepatitice B și C. Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitați alături de transaminaze înainte de inițierea unei terapii biologice sunt: pentru virusul hepatitic B (VHB): AgHBs, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpi anti-VHC.

Decizia de inițiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică și virusologică) a pacientului și va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică a SA poate fi inițiată, precum și schema de monitorizare a siguranței hepatice. Se recomanda repetarea periodica a screeningului pentru infecțiile cronice cu virusuri hepatitice B și C, în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an.

Pentru detalii legate de managementul infecției cu virusuri hepatitice la pacienții cu terapii biologice medicul curant va utiliza recomandările în extenso din Ghidul de tratament al SA elaborat de Societatea Română de Reumatologie și protocoalele terapeutice din hepatitele cronice aprobate de Ministerul Sănătății și Casa Națională de Asigurări de Sănătate.

Scheme terapeutice

La bolnavii la care sunt îndeplinite criteriile privind inițierea terapiei biologice, medicul curant va alege, în funcție de particularitățile cazului și caracteristicile produselor disponibile, preparatul biologic pe care îl consideră adecvat, cu respectarea tuturor recomandărilor din RCP-ul produsului.

De regulă, nu se recomandă combinarea preparatului biologic cu un remisiv sintetic (sulfasalazină).

A. Blocanții TNF α utilizați în SA:

1. adalimumabum: 40 mg o dată la două săptămâni, subcutanat;
2. certolizumabum pegol: la pacienții nonresponderi secundari sau intoleranți la terapia anti-TNF α utilizată anterior; doza de încărcare este de 400 mg (administrată a câte 2 injecții subcutanate a câte 200 mg fiecare) în săptămânile 0, 2 și 4; doza de întreținere recomandată este de 200 mg o dată la 2 săptămâni sau 400 mg o dată la 4 săptămâni, subcutanat;
3. etanerceptumum (original și biosimilar): 25 mg de două ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, subcutanat;
4. golimumabum: 50 mg lunar în aceeași dată a lunii subcutanat. La pacienții cu greutatea > 100 kg care nu ating răspunsul clinic după 3 sau 4 doze de golimumab 50 mg lunar poate fi folosită doza de 100 mg injectabil subcutanat o dată pe lună în aceeași dată a lunii;
5. infliximabum (original și biosimilar): se utilizează în doze de 5 mg/kgc, în PEV, administrat în ziua 0 și apoi la 2 și 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni.

B. Blocanți de IL17 utilizați în SA - secukinumabum: doza recomandată este de 150 mg/săptămână subcutanat timp de 4 săptămâni (1 injecție la săptămânile 0, 1, 2 și 3), ulterior de 150 mg/lună subcutanat (1 injecție în fiecare lună începând cu săptămâna 4).

Evaluarea răspunsului la tratamentul biologic

Evaluarea răspunsului la tratament se face la 24 de săptămâni de tratament în vederea încadrării cazului ca responder sau nonresponder, ținând cont de următoarele elemente:

1. Dinamica ASDAS definită ca diferență între ASDAS-ul anterior și cel actual (delta ASDAS):
 - delta ASDAS $\geq 1,1$ - ameliorare clinică importantă;

- delta ASDAS ≥ 2 - ameliorare clinică majoră;
- delta ASDAS $< 1,1$ - ameliorare clinică absentă.

2. Dinamica BASDAI care se definește ca modificare procentuală (%) sau scăderea acestuia în valoare absolută, față de evaluarea anterioară.

Continuarea tratamentului

În cazul pacienților în curs de tratament biologic (inclusiv cei provenind din cazuri pediatrice, terapii inițiate în străinătate sau alte situații justificate, corespunzător documentate), tratamentul se continuă dacă pacientul este responder, după cum urmează:

- a) se înregistrează ameliorare de peste 50% a BASDAI;
- b) se înregistrează o scădere a valorilor VSH și/sau CRP cu peste 50%;
- c) delta ASDAS $\geq 1,1$.

Acest profil se raportează față de inițiere și/sau față de evaluarea anterioară.

În caz de discordanțe între valorile ASDAS și delta ASDAS cu cele ale BASDAI, vor prima la evaluarea răspunsului ASDAS și delta ASDAS.

Boala cu activitate medie ($1,3 < \text{ASDAS} < 2,1$) este acceptată doar în primul an de tratament, țintă fiind ASDAS $\leq 1,3$ (boală inactivă).

Situații speciale la pacienții responderi:

d) pacienții cu boală veche (cel puțin 5 ani de la diagnostic) pot continua tratamentul dacă ASDAS este între 1,3 și 2,1.

e) pacienții care sub tratament înregistrează o creștere a activității bolii, cu depășirea pragului ASDAS de 2,1, dar nu mai mult de 2,5, pot continua tratamentul încă 24 de săptămâni cu reevaluare ulterioară și reîncadrare în responder sau nonresponder.

Pacientul nonresponder se definește ca: ASDAS $\geq 3,5$ (boala cu activitate foarte înaltă) și/sau delta ASDAS $< 1,1$; BASDAI $< 50\%$ ameliorare (sau BASDAI > 4); VSH și/sau CRP $> 50\%$ față de momentul inițierii tratamentului.

Medicul curant este cel care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate încadra cazul ca responder sau nonresponder la tratamentul administrat. Apariția unei reacții adverse poate impune schimbarea terapiei biologice.

Lipsa de ameliorare a criteriilor enunțate după schimbări succesive ale agenților biologici duce la oprirea tratamentului biologic.

Evoluția bolii va fi strâns monitorizată, clinic și biologic (lunar sau cel puțin o dată la fiecare 3-6 luni), iar medicul curant va adapta și modifica schema de tratament, utilizând ASDAS și BASDAI ca indicatori de evoluție a afecțiunii, ținta terapeutică fiind obținerea remisiunii (boală inactivă) sau atingerea unui grad scăzut de activitate a bolii (boală cu activitate medie);.

Atitudinea la pacienții aflați în remisiune persistentă (boală inactivă)

În conformitate cu recomandările EULAR și ținând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic, se recomandă ca la pacienții aflați în remisiune persistentă (boală inactivă) ASDAS \leq 1,3 și valori normale VSH și PCR la 2 evaluări succesive (la interval de minimum 6 luni între evaluări) tratamentul biologic administrat să fie redus treptat. Această reducere a expunerii la terapie biologică se face treptat, monitorizând evoluția pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la schema inițială în cazul unui puseu evolutiv de boală.

O schemă propusă de reducere a expunerii la agentul biologic se face după cum urmează:

- adalimumabum 40 mg injectabil subcutanat se crește intervalul între administrări la 3 săptămâni pentru 6 luni, apoi la o lună, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic;
- certolizumabum pegol: se crește intervalul dintre administrări la 6 săptămâni pentru 6 luni cu condiția păstrării răspunsului terapeutic (schema aplicabilă în cazul în care remisiunea este obținută cu 400 mg sc la 4 săptămâni). Dacă se utilizează 200 mg subcutanat la 2 săptămâni se crește intervalul la 3 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 4 săptămâni;
- etanerceptum (original sau biosimilar) pentru doza de 50 mg/săpt. injectabil subcutanat - se crește intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la 2 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic. Alternativ se poate folosi doza de 25 mg la 5 zile timp de 6 luni, apoi 25 mg/săptămână, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic;
- golimumabum 50 mg injectabil subcutanat se crește intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeași dată a lunii, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic;
- infliximabum (original sau biosimilar) utilizat în doza care a indus remisiunea - se crește intervalul între perfuzii la 10 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 12 săptămâni, fără a se depăși intervalul de 16 săptămâni între administrări;
- secukinumabum 150 mg injectabil subcutanat se crește intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeași dată a lunii, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu terapii biologice sau contraindicații pentru acestea

1. pacienți cu infecții severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste sau orice alte infecții considerate semnificative în opinia medicului curant;
2. tratamentul biologic este contraindicat la pacienții cu infecții active cu VHB și utilizat cu prudență la cei cu infecție cronică VHC, cu monitorizare atentă. În ambele situații de infecție virală B sau C decizia de inițiere/continuare a terapiei impune avizul medicului infecționist sau gastroenterolog;
3. antecedente de hipersensibilitate la adalimumabum, certolizumabum, etanerceptum (original sau biosimilar), golimumabum, infliximabum (original sau biosimilar), secukinumabum, la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;
4. sarcina/alăptarea; la pacienții de vârstă fertilă eventualitatea unei sarcini va fi atent discutată anterior concepției împreună cu medicul curant și medicul de obstetrică-ginecologie;
5. pacienți cu stări de imunodeficiență severă;
6. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;

7. afecțiuni maligne prezente sau afecțiuni maligne în antecedente fără avizul oncologic;
8. orice contraindicații recunoscute ale terapiilor biologice;
9. lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament;
10. pierderea calității de asigurat;
11. în cazul non-aderenței majore la tratament, medicul curant va evalua cauzele acestora și oportunitatea continuării terapiei biologice, având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.
12. pentru infliximab original sau biosimilar: readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni;
13. insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV), cu excepția etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului;
14. pacienți cu lupus sau sindroame lupus-like, cu excepția etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului.

III. Prescriptori

Medicul de specialitate care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, cu modificările și completările ulterioare, va completa o foaie de observație/fișă medicală care va conține evaluările clinice și de laborator sau imagistice necesare, datele fiind introduse în aplicația informatică Registrul Român de Boli Reumatice.

Se recomandă înregistrarea următoarelor date, atât la inițierea terapiei, cât și pe parcursul evoluției bolii sub tratament:

- informații demografice și generale despre pacient;
- diagnosticul cert de SA;
- istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, data inițierii și data opririi tratamentului, evoluție sub tratament), prezența manifestărilor sistemice sau non-articulare;
- antecedente semnificative și comorbidități;
- starea clinică actuală (NAD, NAT, redoare matinală, deficite funcționale);
- BASDAI, ASDAS;
- nivelul reactanților de fază acută (VSH, PCR cantitativ);
- rezultatele screening-ului pentru tuberculoză (inclusiv rezultat test Quantiferon), avizul medicului pneumolog în cazul unui rezultat pozitiv;
- rezultatele testelor pentru hepatitele virale B și C, avizul medicului gastroenterolog sau infecționist în cazul unui rezultat pozitiv;

- alte teste de laborator relevante;
- evaluarea gradului de leziuni osteo-articulare (imagistic: radiologic/IRM);
- justificarea recomandării tratamentului cu agenți biologici (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);
- preparatul biologic recomandat: denumirea comună internațională și denumirea comercială, precizând doza și schema terapeutică;
- apariția și evoluția în caz reacții adverse post-terapeutice, complicații, comorbidități.

Chestionarul BASDAI pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient este completat direct de pacient pe fișă, acesta semnând și datând personal.

Pentru inițierea terapiei biologice se recomandă obținerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (București, Iași, Cluj, Târgu Mureș, Constanța, Craiova, Timișoara) privind diagnosticul, gradul de activitate a bolii și necesitatea instituirii tratamentului biologic.

Medicul curant are obligația să discute cu pacientul starea evolutivă a bolii, prognosticul și riscurile de complicații, justificând indicația de tratament biologic. Vor fi detaliate atât beneficiile previzibile, cât și limitele și riscurile potențiale ale acestor terapii, vor fi discutate diversele variante de tratament disponibil (preparate și scheme terapeutice), precum și monitorizarea necesară, astfel încât pacientul să fie complet informat asupra tuturor aspectelor legate de tratamentul biologic recomandat. Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declarație de consimțământ informat privind tratamentul recomandat, care va include în clar denumirea comună internațională și numele comercial al preparatului recomandat și va fi semnată și datată personal de către pacient. Consimțământul este obligatoriu la inițierea tratamentului biologic, precum și pe parcursul acestuia, dacă: se schimbă schema terapeutică (denumirea comună internațională sau preparat comercial, doza sau frecvența de administrare) sau pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligația de a păstra originalul consimțământului informat.

DCI: SUNITINIBUM

I. Indicații:

1. Carcinomul renal (RCC) avansat și/sau metastatic
2. Tumorii stromale gastro-intestinale maligne (GIST) nerezecabile și/sau metastatice după eșecul terapiei cu imatinib mesilat datorită rezistenței sau intoleranței

II. Criterii de includere pentru indicația – carcinom renal:

- a. diagnostic de carcinom cu celule renale clare
- b. pacienți cu stadiu avansat (boala recidivată / metastatică):
 - i. care nu au primit tratament sistemic anterior
 - ii. după tratament anterior cu citokine (interferon și / sau interleukina-2) sau nu se califică pentru aceste terapii
- c. vârstă > 18 ani
- d. Indice de performanță ECOG 0, 1 sau 2
- e. probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță:
 - i. probe hepatice: bilirubina totală $\leq 1,5 \times \text{LSN}$, AST sau ALT $\leq 2 \times \text{LSN}$;
 - ii. probe renale: ClCr $\geq 30 \text{ mL/min}$, proteine urinare=0, urme, sau +1 la analiza urinară efectuată pe dipstick, sau <1,0 g la analiza proteinuriei pe 24h;
 - iii. probe hematologice: număr absolut neutrofile $\geq 1 \times 10^9/\text{L}$, hemoglobina $\geq 9 \text{ g/dL}$ (5,6 mmol/L), număr de trombocite $\geq 75 \times 10^9/\text{L}$
- f. valori normale ale TA (TA sistolică <140mmHg, TA diastolică < 90 mmHg).
- g. poate fi administrat la pacienți cu insuficiența hepatică Child-Pugh A sau B

Criterii de includere pentru indicația – GIST:

- a. Diagnostic histopatologic de tumora stromala gastro-intestinală (GIST), confirmat imunohistochimic
- b. Boala metastazată, local avansată sau recidivată (chirurgical nerezecabilă)
- c. Pacienți tratați cu imatinib în prima linie și care au progresat sau nu au tolerat acest tratament
- d. vârstă > 18 ani
- e. Indice de performanță ECOG 0, 1 sau 2
- f. probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță:
 - i. probe hepatice: bilirubina totală $\leq 1,5 \times \text{LSN}$, AST sau ALT $\leq 2 \times \text{LSN}$;

- ii. probe renale: $ClCr \geq 30 \text{ mL/min}$, proteine urinare=0, urme, sau +1 la analiza urinară efectuată pe dipstick, sau $<1,0 \text{ g}$ la analiza proteinuriei pe 24h;
- iii. probe hematologice: număr absolut neutrofile $\geq 1 \times 10^9/L$, hemoglobina $\geq 9 \text{ g/dL}$ ($5,6 \text{ mmol/L}$), număr de trombocite $\geq 75 \times 10^9/L$
- g. valori normale ale TA (TA sistolică $<140 \text{ mmHg}$, TA distolică $< 90 \text{ mmHg}$)
- h. poate fi administrat la pacienți cu insuficiența hepatică Child-Pugh A sau B

III. Tratament

Doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament

- Doza recomandată = 50 mg administrată pe cale orală, zilnic timp de 4 săptămâni consecutive, urmat de o perioadă liberă de 2 săptămâni (schema 4/2) pentru un ciclu complet de 6 săptămâni
- Doza maximă = 75 mg (cu excepția cazurilor de administrare concomitentă cu inductori puternici de CYP3A4)
- Doza minimă = 25 mg
- Dozele pot fi modificate cu câte 12,5 mg în funcție de siguranța și toleranța individuală
- Doza se reduce la minimum 37,5 mg când se administrează concomitent cu inhibitori puternici de CYP3A4 (de ex. ketoconazol)
- Doza se crește la maximum 87,5 mg când se administrează concomitent cu inductori puternici de CYP3A4 (de ex. rifampicină)
- Nu se modifică doza la persoanele vârstnice sau la pacienți cu insuficiență hepatică (Clasa Child-Pugh A și B)
- Nu este necesară ajustarea dozei inițiale în cazul administrării de sunitinib la pacienții cu disfuncție renală (ușoară până la severă) sau cu afecțiuni renale în stadiu terminal care efectuează hemodializă

Durata tratamentului: Tratamentul continuă până la progresia bolii, toxicitate semnificativă, retragerea consimțământului sau medicul decide că nu mai există beneficiu clinic;

IV. Criterii de excludere din tratament:

- a. **Reacții adverse:** apariția toxicităților inacceptabile din punct de vedere al clasificării NCI CTG v 3.0 – 2006
- b. **Co-morbidități:**
 - i. Hipertensiunea arterială malignă necontrolată medicamentos
 - ii. Evenimente cardiace prezente în ultimele 12 luni precum
 1. infarct miocardic (inclusiv angina pectorală severă/instabilă)
 2. bypass cu grefă pe artere coronariene/periferice
 3. insuficiență cardiacă congestivă simptomatică
 4. accident cerebrovascular sau atac ischemic tranzitor
 5. embolism pulmonar
 - iii. Disfuncție hepatică severă Clasa Child-Pugh C

Criterii de excludere:

- b. metastaze cerebrale necontrolate neurologic
- c. infarct miocardic acut, angină instabilă, AVC, AIT, TEP, TVP, by-pass coronarian, montare stent coronarian, în ultimele 6 luni
- d. insuficiență cardiacă clasa III sau IV NYHA
- e. hemoragie gastro-intestinală semnificativă, hemoragie cerebrală, hemoptizie în ultimele 6 luni
- f. ulcer peptic activ, boală inflamatorie intestinală, colită ulcerativă sau alte afecțiuni cu risc crescut de perforație, fistulă abdominală, perforație gastro-intestinală sau abces intra-abdominal, în urmă cu o lună
- g. diateze hemoragice, coagulopatii
- h. plăgi dehiscente
- i. fracturi, ulcere, leziuni nevindecate
- j. tratamente anterioare cu agenți anti-VEGF (bevacizumab, sunitinib, sorafenib)
- k. sarcină

V. Criterii de întrerupere a tratamentului (temporar / definitiv la latitudinea medicului curant)

- Hipertensiune arterială severă
Se recomandă întreruperea temporară a terapiei la pacienții cu hipertensiune severă care nu este controlată prin măsuri medicale. Tratamentul poate fi reluat atunci când se obține un control adecvat al hipertensiunii.
- Disfuncție hepatică severă Clasa Child-Pugh C
- Manifestări clinice de ICC
- Frație de ejeție cu 20% sub valoarea de la inițierea tratamentului și fără dovezi clinice de ICC*
- Microangiopatie trombotică
- Pancreatita
- Insuficiență hepatică
- Sindrom nefrotic
- Formarea unor fistule
- Intervenții chirurgicale majore
Se recomandă întreruperea temporară a tratamentului cu sunitinib ca precauție la pacienții care vor fi supuși unor intervenții chirurgicale majore. Decizia privind reluarea tratamentului cu sunitinib după o intervenție chirurgicală majoră trebuie luată pe baza evaluării clinice a recuperării după operație.
- Edem angioneurotic determinat de hipersensibilitate
- Convulsii și semne/simptome sugestive pentru leucoencefalopatie posterioară reversibilă, precum hipertensiune, cefalee, scăderea atenției, deteriorarea funcției cognitive și tulburări de vedere, inclusiv orbire corticală -impun oprirea temporară a sunitinibului; tratamentul poate fi reluat după vindecare, în funcție de decizia medicului curant
- Fasceită necrozantă

- Hipoglicemie (se recomandă întreruperea temporară a sunitinibului)

* Se recomandă întreruperea dozei de sunitinib și/sau reducerea dozei administrate dacă fracția de ejeție scade cu 20% din valoarea de la inițierea tratamentului și nu sunt dovezi clinice de ICC*

VI. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

- La inițierea tratamentului se efectuează examen fizic complet cu măsurarea tensiunii arteriale, hemoleucogramă și biochimie completă, funcția tiroidiană (TSH), electrocardiogramă, echocardiografie cu determinarea fracției de ejeție a ventricolului stâng (FEVS) și examinări imagistice pentru stadializarea bolii
- Hemoleucograma, biochimia și TA se monitorizează la începutul fiecărui ciclu terapeutic și ori de câte ori se consideră necesar (în funcție de toxicitatea constatată)
- Glicemia se monitorizează regulat la pacienții diabetici
- Pacienții cărora li se administrează tratament concomitent cu anticoagulate (de exemplu warfarina, acenocumarol) trebuie evaluați periodic prin hemoleucogramă completă (trombocite), factori ai coagulării (TP/INR) și examen fizic
- Se recomandă monitorizarea atentă a semnelor și simptomelor clinice de ICC, în special la pacienții cu factori de risc cardiac și/sau antecedente de boală arterială coronariană (pentru acești pacienți se recomandă evaluări periodice ale FEVs)
- Funcția tiroidiană trebuie evaluată periodic
- Electrocardiogramă, echocardiografie cu determinarea fracției de ejeție a ventricolului stâng (FEVS) se efectuează pe parcursul tratamentului numai dacă există suspiciune/simptom de afectare de organ
- Examinările imagistice se efectuează conform standardelor instituției

VII. Prescriptori

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

DCI: PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN POLIARTRITA REUMATOIDĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI: INFLIXIMABUM¹ (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), ETANERCEPTUM**¹ (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), ADALIMUMABUM**¹, GOLIMUMABUM**¹, CERTOLIZUMABUM**¹, RITUXIMABUM**¹, TOCILIZUMABUM**¹, ABATACEPTUM**¹**

I. Definiția afecțiunii/Diagnostic/Factori prognostici

Poliartrita reumatoidă (PR) reprezintă forma cea mai frecventă de reumatism inflamator, afectând aproximativ 1% din populația generală. Netratată sau tratată necorespunzător are de obicei o evoluție severă și progresiv agravantă, generând durere și inflamație articulară, distrucții osteocartilaginoase definitive și handicap funcțional semnificativ. Severitatea bolii rezultă din faptul că peste 50% din pacienți își încetează activitatea profesională în primii 5 ani de boală, iar la 10% din cazuri apare o invaliditate gravă în primii 2 ani de evoluție. Apariția unor leziuni viscerale este responsabilă de o scurtare a duratei medii de viață cu 5 până la 10 ani. Având în vedere severitatea potențială și riscul de complicații, diagnosticul PR trebuie confirmat într-un stadiu cât mai precoce și în acest sens pacientul va fi îndrumat către un medic reumatolog.

Diagnosticul cert de poliartrită reumatoidă va fi confirmat de medicul reumatolog, cât mai devreme față de debutul bolii, conform criteriilor de clasificare EULAR/ACR 2010. Populația-țintă de pacienți la care se aplică aceste criterii este reprezentată de bolnavi cu cel puțin o articulație tumefiată și la care prezența sinovitei nu poate fi explicată de o altă boală. Sunt evaluate cantitativ un număr de 4 domenii, conform tabelului de mai jos, pentru diagnosticul de poliartrită reumatoidă fiind necesare minimum 6 puncte din 10 posibile (Tabel 1).

În aprecierea potențialului evolutiv al bolii sunt considerați factori de prognostic nefavorabil următorii:

- vârsta sub 45 ani la debut;
- un titru înalt al factorilor reumatoizi sau al anticorpilor anti-CCP (de peste 10 ori valoarea normală);
- valori mari ale reactanților de fază acută: PCR > 5 ori limita superioară a normalului sau VSH > 50 mm/1 h;
- numărul mare de articulații tumefiate (> 5 articulații tumefiate);
- eroziuni evidențiate imagistic ;
- status funcțional alterat (HAQ peste 1,5);
- prezența manifestărilor extra-articulare (noduli reumatoizi, sindrom Felty sau vasculită sau altele).

II. Tratamentul remisiv al PR, evaluare, criterii de includere și excludere, scheme terapeutice pentru terapia biologică

Tratamentul remisiv (de fond) al PR este obligatoriu în toate formele active ale bolii. Nomenclatura utilizată în acest protocol respectă recomandările actuale EULAR: terapii remisive sau modificatoare de boală (disease-Modifying Antirheumatic Drugs - DMARDs), care se clasifică în:

- remisive sintetice (sDMARDs), cu subtipul sintetice convenționale (csDMARDs);

- remisie biologice (bDMARDs), care pot fi originale (boDMARDs) sau biosimilare (bsDMARDs).

Conform recomandărilor EULAR, revizia 2013/2016, tratamentul cu remisie sintetice convenționale reprezintă prima linie terapeutică, este obligatoriu în toate formele active ale bolii și trebuie început cât mai devreme de la stabilirea diagnosticului (ideal în primele 6 săptămâni de la diagnostic).

Tabel 1. Criteriile de clasificare ale PR conform EULAR/ACR 2010

A. Afectarea articulară¹	<i>Puncte</i>
1 articulație mare ²	0
2-10 articulații mari	1
1-3 articulații mici (cu sau fără afectare a articulațiilor mari) ³	2
4-10 articulații mici (cu sau fără afectare a articulațiilor mari)	3
> 10 articulații (cu cel puțin o articulație mică) ⁴	5
B. Serologie (cel puțin un test necesar pentru diagnostic)⁵	
FR și anticorpi anti-CCP negativi	0
FR sau anticorpi anti-CCP pozitivi în titru mic	2
FR sau anticorpi anti-CCP pozitivi în titru mare	3
C. Reactanți de fază acută (cel puțin un test necesar pentru diagnostic)⁶	
PCR și VSH normale	0
PCR sau VSH crescute	1
D. Durata simptomelor⁷	
< 6 săptămâni	0
> 6 săptămâni	1

Note:

1. afectarea articulară se referă la orice articulație dureroasă sau tumefiată la examinare, care pot fi confirmate de evidențierea imagistică a sinovitei. Primele articulații carpo-metacarpiene, primele articulații metatarsofalangiene și articulațiile interfalangiene distale nu se evaluează.

2. articulații mari sunt: umerii, coatele, șoldurile, genunchii, articulațiile tibio-tarsiene.

3. articulații mici sunt: metacarpofalangiene, interfalangiene proximale, metatarsofalangiene, interfalangiană a policelui, radiocubitocarpene.

4. se referă la orice combinație de articulații mari cu cel puțin o articulație mică, inclusiv articulații nespecificate anterior (de exemplu temporomandibulare, acromioclaviculare, sternoclaviculare etc.).

5. valori negative se referă la valori în unități internaționale mai mici sau egale cu valoarea superioară a normalului (VSN); titrul mic se referă la valori mai mari decât VSN dar mai mici sau egale cu de 3 ori VSN a laboratorului; titrul mare se referă la valori mai mari de 3 ori VSN. În cazurile în care testarea FR este disponibilă numai ca test calitativ (rezultat cu FR negativ sau pozitiv), un rezultat pozitiv va fi catalogat drept FR in titru mic.

6. valorile normale sau crescute se determină conform standardelor laboratorului local.

7. durata simptomelor se referă la auto-evaluarea pacientului asupra perioadei semnelor de sinovită (durere, tumefacție, sensibilitate) la articulațiile afectate clinic la momentul evaluării, indiferent de tratament.

Abrevieri: FR – factor reumatoid, CCP – cyclic citrullinated peptides, PR – poliartrită reumatoidă, PCR – proteina C reactivă, RCC – radiocubitocarpene, VSH – viteza de sedimentare a hematiilor.

Obiectivul terapeutic urmărit este obținerea:

- remisiunii bolii, ori de câte ori este posibil (cel mai frecvent în formele de boală depistate timpuriu, cu inițierea precoce a tratamentului);

- activității joase a bolii (LDA), la cazurile la care nu se poate obține remisiunea (cel mai frecvent în formele constituite de boală).

Cele mai utilizate terapii remisive sintetice convenționale sunt reprezentate de:

- metotrexat - conform EULAR reprezintă medicația remisivă sintetică convențională de primă alegere, cu excepția cazurilor când există contraindicații majore, în doza de întreținere uzuală: 20 mg/săptămână (în funcție de toleranță), de regulă oral. Pentru creșterea toleranței, asocierea de folat este de regulă recomandată, iar administrarea injectabilă (sc sau im) a MTX trebuie luată în calcul pentru creșterea biodisponibilității și reducerea riscului de efecte adverse digestive (alături de administrarea de domperidonă și antiemetice: ondansetron sau granisetron);

- leflunomid - utilizat ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat ori la pacienții nonresponsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacții adverse la metotrexat, în doza uzuală de 20 mg/zi;

- sulfasalazina - utilizat ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat ori la pacienții nonresponsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacții adverse la alte remisive sintetice, doza de întreținere uzuală minim 2 g/zi, crescută la nevoie până la 3 g/zi (funcție de toleranță);

- hidroxiclorochina - utilizat de obicei în asociere cu alte remisive sintetice convenționale majore (de exemplu: metotrexat, leflunomid, sulfasalazină), din cauza eficacității relative mai mici, utilizarea sa, ca a doua opțiune de remisiv sintetic, în afara metotrexat, nu este considerată suficientă pentru indicația de terapie biologică, doza uzuală de 400 mg/zi;

- următoarele 2 preparate remisive sintetice convenționale au în prezent, conform EULAR, indicație foarte limitată în PR, rezervată doar formelor nonresponsive, care nu au răspuns la nicio altă terapie sintetică sau biologică sau care au dezvoltat reacții adverse la alte remisive sintetice sau biologice, fiind utilizate doar în situații excepționale:

- ciclosporina A, în doză uzuală de 3-5 mg/kgc/zi;

- azathioprina, în doză uzuală de 100 mg/zi.

În funcție de particularitățile cazului tratat și de gradul de activitate al bolii, medicul curant formulează schema de tratament și indică aceste preparate remisive, care se pot utiliza singure sau în asociere, iar asocierea trebuie de obicei să includă metotrexat.

Glucocorticoizii în doze mici ($\leq 7,5$ mg/zi) trebuie avuți în vedere ca parte a strategiei terapeutice inițiale (în asociere cu unul sau mai multe remisive sintetice convenționale), însă tratamentul trebuie redus și oprit cât mai rapid posibil.

Evaluarea activității bolii

Evaluarea activității bolii este obligatorie pentru alegerea schemei terapeutice și evaluarea gradului de răspuns la tratament; se face prin calcularea unui indice cumulativ numit scorul activității bolii (DAS28).

Indicele cumulativ DAS28 cu 4 variabile include:

- NAD: numărul articulațiilor dureroase;

- NAT: numărul articulațiilor tumefiate;

- VAS: scală analogă vizuală (mm) pentru evaluarea globală a activității bolii, de către pacient;

- VSH (la 1 h) sau PCR cantitativ.

În evaluarea semnificației DAS28 se ține cont de următoarele definiții:

- $DAS28 \leq 2,6$ = remisiune;

- $DAS28 > 2,6$ și $\leq 3,2$ = activitate scăzută a bolii (LDA);

- $DAS28 > 3,2$ și $< 5,1$ = activitate moderată a bolii (MDA);

- $DAS28 \geq 5,1$ = activitate ridicată a bolii (HDA).

Pentru aprecierea răspunsului la tratament se vor folosi criteriile de răspuns EULAR, utilizând DAS28 (Tabel 2):

Tabel 2. Criteriile EULAR de răspuns la tratament a PR folosind DAS28

<i>nivel DAS atins</i>	<i>scăderea DAS28</i>		
	<i>> 1,2</i>	<i>0,6-1,2</i>	<i>< 0,6</i>
DAS28 < 3,2	răspuns bun	răspuns	fără

		moderat	răspuns
$3,2 \leq \text{DAS28} \leq 5,1$	răspuns moderat	răspuns moderat	fără răspuns
$\text{DAS28} > 5,1$	răspuns moderat	fără răspuns	fără răspuns

Evoluția bolii va fi strâns monitorizată, clinic și biologic (lunar sau cel puțin o dată la fiecare 3-6 luni), iar medicul curant va adapta și modifica schema de tratament, utilizând DAS28 ca indicator global de evoluție al afecțiunii, ținta terapeutică fiind obținerea remisiunii sau atingerea unui grad scăzut de activitate a bolii. Nu este recomandată utilizarea de parametri individuali (clinici sau biologici) pentru a aprecia evoluția bolii sub tratament, aplicarea indicilor compoziți fiind întotdeauna superioară. Dacă nu se obține nicio îmbunătățire în interval de cel mult 3 luni de la inițierea terapiei sau dacă obiectivul terapeutic nu este atins în 6 luni, terapia trebuie ajustată, ca preparate, doze ori scheme terapeutice.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate încadra cazul ca având lipsă de răspuns sau răspuns parțial la tratamentul remisiv sintetic convențional, situație în care se poate indica utilizarea terapiilor biologice.

Pacienții cu PR activă, la care boala nu poate fi satisfăcător controlată prin aplicarea corectă a tratamentului remisiv sintetic convențional, necesită utilizarea de tratament biologic.

În vederea inițierii unei terapii biologice, medicul curant va înregistra o serie de parametri de activitate ai bolii, între care următorii sunt obligatorii:

- numărul de articulații dureroase (NAD);
- numărul de articulații tumefiate (NAT);
- redoarea matinală (în minute);
- scala analogă vizuală (VAS în milimetri) pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient;
- VSH (la 1 oră);
- PCR (determinată cantitativ, nu se admit evaluări calitative sau semicantitative), determinarea este obligatorie, chiar dacă nu este folosită la calculul DAS 28.

Datele medicale ale pacientului vor fi introduse în aplicația informatică numită Registrul Român de Boli Reumatice (RRBR).

Criterii de includere a pacienților cu poliartrită reumatoidă în tratamentul cu agenți biologici infliximabum (original și biosimilar), etanerceptum (original și biosimilar), adalimumabum, golimumabum, certolizumabum, rituximabum, tocilizumabum, abataceptum.

Pentru includerea unui pacient cu PR în terapia biologică este necesară îndeplinirea simultană a următoarelor 4 criterii:

1. Diagnostic cert de PR conform criteriilor ACR/EULAR (2010);
2. a) Pacienți cu poliartrită reumatoidă severă, cu activitate ridicată a bolii (DAS > 5,1), în pofida tratamentului administrat;

2. b) Pacienți cu poliartrită reumatoidă precoce (< 2 ani de la debut), cu activitate medie a bolii (DAS28 > 3,2) în pofida tratamentului administrat, dar cu prezența a cel puțin 5 factori de prognostic nefavorabil (conform criteriilor prezentate la pct. 1). Pentru oricare categorie 2.a) și 2.b), pacienții trebuie să prezinte cel puțin:

- 5 sau mai multe articulații cu sinovită activă (articulații dureroase și tumefiate);
- și 2 din următoarele 3 criterii:
 - redoare matinală peste 60 de minute;
 - VSH > 28 mm la o oră (respectiv peste 50 mm/h pentru pct. 2b);
 - proteina C reactivă > de 3 ori (respectiv de 5 ori pentru pct. 2b) limita superioară a valorilor normale.

Indicele DAS28 se calculează conform practicii uzuale (automat în cazul utilizării aplicației on-line Registrul Român de Boli Reumatice) în varianta cu 4 variabile (NAD, NAT, VAS, VSH sau CRP). Medicul curant poate alege să calculeze DAS28 cu oricare dintre cei doi reactanți de fază acută, va ține însă cont că pentru toate evaluările ulterioare va trebui să utilizeze același parametru care a fost folosit la prima evaluare.

3. Cazuri de PR care nu au răspuns la terapia remisivă sintetică convențională, corect administrată (atât ca doze, cât și ca durată a terapiei), respectiv după utilizarea a cel puțin 2 terapii remisie sintetice, cu durata de minimum 12 săptămâni fiecare, dintre care una este de obicei reprezentată de metotrexat (cu excepția cazurilor cu contraindicație majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament, corespunzător documentate). Pentru categoria de pacienți cu PR precoce (< 2 ani de la debut), cu activitate medie a bolii (DAS > 3,2) în pofida tratamentului administrat, dar cu prezența a cel puțin 5 factori de prognostic nefavorabil, este necesară utilizarea unei singure terapii remisie sintetice, cu durata de minimum 12 săptămâni, de obicei reprezentată de metotrexat (cu excepția cazurilor cu contraindicație majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament, corespunzător documentate).

4. Absența contraindicațiilor recunoscute pentru terapiile biologice.

Definirea unui caz ca având lipsă de răspuns sau răspuns parțial la terapia remisivă sintetică convențională se face prin persistența criteriilor de activitate, după 12 săptămâni de tratament continuu, cu doza maximă uzual recomandată și tolerată din preparatul remisiv respectiv. Pentru a fi relevante, evaluările (clinice și de laborator) privind activitatea bolii, precum și cele pentru excluderea contraindicațiilor de terapie biologică vor fi efectuate într-o perioadă relativ scurtă (ce nu va depăși de regula 4 săptămâni).

Screeningul necesar înainte de orice inițiere a terapiei biologice

1. Tuberculoza

Înainte de inițierea terapiei se va evalua riscul pacientului cu poliartrită reumatoidă de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condițiile riscului epidemiologic mare al acestei populații. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară și teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays):

QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculină (TCT). Pentru pacienții testați pozitiv la QuantiFERON sau la TCT (TCT) ≥ 5 mm se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniția după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). Numai la pacienții care au avut teste inițiale negative, se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau TCT), în caz de necesitate dar nu mai rar de un an (la reevaluare se va folosi același test care a fost folosit inițial).

Pentru detalii legate de definirea pacienților cu risc crescut și a conduitei de urmat, precum și a situațiilor particulare întâlnite în practică, medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide elaborat de Societatea Română de Reumatologie.

2. Hepatitele virale

Ținând cont de riscul crescut al reactivării infecțiilor cu virusuri hepatitice B și C, care pot îmbrăca forme fulminante, deseori letale, este imperios necesar ca înaintea inițierii terapiei cu un agent biologic să se efectueze screeningul infecțiilor cronice cu virusurile hepatitice B și C. Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitați alături de transaminaze înainte de inițierea unei terapii biologice sunt: pentru virusul hepatitic B (VHB): AgHBs, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpi anti-VHC.

Decizia de inițiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică și virusologică) a pacientului și va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică a PR poate fi inițiată, precum și schema de monitorizare a siguranței hepatice. Se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru infecțiile cronice cu virusuri hepatitice B și C, în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an.

Pentru detalii legate de managementul infecției cu virusuri hepatitice la pacienții cu terapii biologice medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al PR elaborat de Societatea Română de Reumatologie și protocoalele terapeutice din hepatitele cronice aprobate de Ministerul Sănătății și Casa Națională de Asigurări de Sănătate.

Scheme terapeutice în tratamentul cu agenți biologici

Conform recomandărilor EULAR, medicul curant poate alege ca primă soluție terapeutică biologică oricare dintre următoarele (fără a se acorda preferință sau prioritate unei clase):

- inhibitori TNF (listați în ordine alfabetică: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept original sau biosimilar, golimumab, infliximab original sau biosimilar);
- abatacept;
- tocilizumab;
- în anumite circumstanțe (detaliate ulterior), rituximab.

Tratamentul biologic inițiat este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie (îndeplinind criteriile de ameliorare de mai jos) și nu dezvoltă reacții adverse care să impună oprirea terapiei. Evaluarea răspunsului la tratament se face de regulă la fiecare 24 săptămâni de tratament.

De regulă, orice terapie biologică (inclusiv tocilizumabum) se recomandă a fi administrată asociat cu un remisiv sintetic convențional (de regulă unul singur, cel mai frecvent utilizat fiind MTX, pentru care se recomandă o doză minimă de 10 mg/săptămână), care este menținut și după inițierea biologicului. În cazul în care din motive obiective, documentate corespunzător, nu este posibilă utilizarea concomitentă a niciunui remisiv sintetic convențional, se recomandă utilizarea preferențială de Tocilizumab. De menționat că în conformitate cu RCP aprobat, următoarele terapii biologice pot fi utilizate, în situații speciale ce trebuie documentate, în monoterapie: adalimumabum, certolizumabum, etanerceptum original sau biosimilar.

Evaluarea răspunsului la tratament este apreciat prin urmărirea următorilor parametri clinici și de laborator:

- numărul de articulații dureroase (NAD);
- numărul de articulații tumefiate (NAT);
- scala analogă vizuală (VAS în milimetri) pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient;
- VSH (la 1 oră);
- PCR (cantitativ), a cărui determinare este obligatorie, chiar dacă nu este folosit la calculul DAS 28;
- indicele cumulativ DAS 28 cu 4 variabile (NAD, NAT, VAS și nivel VSH sau CRP).

Pentru a fi relevante, toate evaluările (clinice și de laborator) privind activitatea bolii, precum și cele pentru identificarea unor potențiale reacții adverse vor fi efectuate într-o perioadă relativ scurtă (ce nu va depăși de regula 4 săptămâni). În conformitate cu recomandările EULAR și principiile strategiei terapeutice „treat to target (T2T)” obiectivul terapeutic este reprezentat de obținerea remisiunii, iar în cazurile în care aceasta nu este posibilă, de obținerea unei activități joase a bolii.

Continuarea tratamentului:

În cazul pacienților în curs de tratament biologic (inclusiv cei provenind din cazuri pediatrice, terapii inițiate în străinătate sau alte situații justificate, corespunzător documentate), pacientul este considerat ameliorat și poate continua tratamentul cu condiția atingerii obiectivului terapeutic, respectiv atingerea remisiunii sau cel puțin activitatea joasă a bolii (definite ca o valoare DAS28 mai mică de 2,6 și respectiv 3,2). Până la atingerea țintei terapeutice se va evalua folosind criteriul de răspuns bun EULAR, respectiv o scădere a DAS28 de minimum 1,2 față de evaluarea precedentă.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate recomanda continuarea sau schimbarea tratamentului administrat. Schimbarea terapiei biologice: la pacienții având lipsă de răspuns sau răspuns moderat (vezi Tabel 2) la primul tratament biologic administrat sau care au dezvoltat o reacție adversă documentată care să impună oprirea respectivului tratament, medicul curant va recomanda utilizarea altei terapii biologice, putând alege, conform recomandărilor EULAR, între oricare dintre următoarele opțiuni (listate în ordine alfabetică):

- un alt inhibitor TNF α (pe care pacientul nu l-a mai încercat) (listați în ordine alfabetică: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept original sau biosimilar, golimumab, infliximab original sau biosimilar), cu mențiunea că nu este permisă folosirea unui biosimilar după un produs original care nu a fost eficient sau a produs o reacție adversă (inversul afirmației fiind și el corect) (conform recomandărilor EULAR este în mod explicit permisă utilizarea unui al doilea inhibitor de TNF α după eșecul primului);

- abatacept;
- rituximab;
- tocilizumab.

În cazul în care medicul curant constată lipsa de răspuns la tratamentul administrat sau apariția unei reacții adverse care să impună oprirea tratamentului, acesta poate recomanda modificarea schemei terapeutice înainte de împlinirea celor 24 de săptămâni prevăzute pentru evaluarea uzuală de eficacitate.

Același protocol de modificare a schemei de tratament se repetă ori de câte ori este nevoie, respectiv pacientul nu mai răspunde la terapie sau dezvoltă o reacție adversă care să impună oprirea terapiei. În cazul pacienților care au răspuns la tratament, dar la care se înregistrează o pierdere a răspunsului, exprimată într-o creștere a DAS28 mai mare de 1,2 între 2 evaluări succesive, cu condiția trecerii într-un grad mai mare de activitate (de exemplu de la remisiune la LDA) sau de la LDA la MDA, se recomandă ajustarea schemei de tratament administrate (prin modificarea dozelor, frecvenței de administrare, preparatelor utilizate sau terapiilor asociate).

A. Clasa blocanților de TNF α : adalimumabum, certolizumabum, etanerceptum (original și biosimilar), golimumabum, infliximabum (original și biosimilar)

1. Adalimumabum: se utilizează în doze de 40 mg o dată la 2 săptămâni, subcutanat. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regula asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se folosește asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional.

2. Certolizumabum: se utilizează în doze de 200 mg x 2, injectabil subcutanat la 0, 2, 4 săptămâni, apoi 200 mg subcutanat la 2 săptămâni. Atunci când este obținut răspunsul clinic, poate fi luată în considerare o doză de menținere alternativă de 400 mg o dată la 4 săptămâni. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regula asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se folosește asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional.

3. Etanerceptum (original și biosimilar): se utilizează în doze de 25 mg de 2 ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, subcutanat. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează asociat cu metotrexat, în doza maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se folosește asociat

cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional.

4. Golimumabum: se utilizează în doze de 50 mg o dată pe lună, injectabil subcutanat în aceeași dată a lunii. La pacienții cu greutate peste 100 kg care nu ating răspunsul clinic după 3 sau 4 doze golimumab 50 mg, se poate folosi doza de 100 mg injectabil subcutanat lunar în aceeași dată a lunii. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regula asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se folosește asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional.

5. Infliximabum (original și biosimilar): se utilizează în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), în doze de 3 mg/kgc, în PEV, administrat în ziua 0 și apoi la 2 și 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regula asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se folosește asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional. În caz de răspuns insuficient se poate crește treptat doza de infliximabum până la 7,5 mg/kgc sau se poate reduce intervalul dintre administrări până la 6 săptămâni.

B. Clasa blocaților co-stimulării limfocitelor T - abataceptum: se utilizează în doză de 125 mg săptămânal sub formă de injecție subcutanată, indiferent de greutatea corporală. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regula asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se folosește asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional.

C. Blocați ai receptorului pentru IL-6 – tocilizumabum, administrat intravenos sau subcutanat.

Pentru forma farmaceutică cu administrare intravenoasă a tocilizumabului se administrează în perfuzie intravenoasă (timp de o oră), la interval de 4 săptămâni în doză de 8 mg/kg (fără a se depăși doza totală de 800 mg/PEV). Pentru situațiile de reacții adverse care nu impun întreruperea tratamentului, doza se scade la 4 mg/kg. Pentru administrarea dozei adecvate se vor folosi atât flacoanele concentrat pentru soluție perfuzabilă de 200 sau 400 mg/flacon, cât și cele de 80 mg/flacon. În funcție de greutatea pacientului, reconstituirea dozei standard se realizează în felul următor:

- 50 kg - 1 flacon de 400 mg
- 51-61 kg - 1 flacon de 400 mg + 1 flacon de 80 mg
- 62-65 kg - 1 flacon de 200 mg + 4 flacoane de 80 mg
- 66-70 kg - 1 flacon de 400 mg + 2 flacoane de 80 mg
- 71-75 kg - 1 flacon de 400 mg + 1 flacon de 200 mg

- 76-80 kg - 1 flacon de 400 mg + 3 flacoane de 80 mg
- 81-84 kg - 1 flacon de 400 mg + 1 flacon de 200 mg + 1 flacon de 80 mg
- 85-90 kg - 1 flacon de 400 mg + 4 flacoane de 80 mg
- 91-94 kg - 1 flacon de 400 mg + 1 flacon de 200 mg + 2 flacoane de 80 mg
- > 95 kg - 2 flacoane de 400 mg

Pentru forma farmaceutică cu administrare subcutanată a tocilizumabului, doza recomandată este de 162 mg (conținutul unei seringi preumplute) administrată subcutanat o dată pe săptămână. Pacienții care trec de la forma farmaceutică intravenoasă la cea subcutanată trebuie să-și administreze subcutanat prima doză care înlocuiește următoarea doză programată a fi administrată intravenos, sub supravegherea unui medic calificat.

Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regula asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se folosește asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional. Tocilizumab poate fi administrat ca monoterapie în cazul intoleranței la remisivele sintetice convenționale sau unde continuarea tratamentului cu acestea nu este adecvată.

D. Terapia cu anticorpi anti-CD20: rituximabum

Tratamentul cu rituximab este de regulă o terapie biologică de linia a doua, fiind indicat în prezența cumulativă a două criterii:

- pacienți cu PR activă (DAS28 > 3,2) și
- având lipsă de răspuns sau răspuns moderat sau intoleranță la unul sau mai mulți agenți biologici (incluzând cel puțin un blocant de TNF α), apreciat după criteriile de evaluare la tratament mai sus-descrie.

În situații particulare menționate mai jos, rituximab poate fi folosit ca terapie biologică de linia I după eșecul terapiilor remisive sintetice convenționale (situație în care se aplică criteriile de activitate a bolii de la prima soluție terapeutică biologică):

- istoric de limfom;
- tuberculoză latentă, cu contraindicație specifică pentru chimioprofilaxie;
- antecedente recente de neoplazie;
- istoric de afecțiuni demielinizante.

Rituximab se administrează de regula asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care rituximab nu poate fi asociat cu metotrexat, medicul curant va indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic.

O serie de tratament cu rituximab constă în două perfuzii intravenoase de 1000 mg fiecare, administrate la două săptămâni interval. Premedicația cu antipiretice (exemplu: paracetamol), antihistaminice (exemplu: difenhidramină) și 100 mg metilprednisolon (cu 30 minute înaintea administrării de rituximab) este obligatorie.

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu rituximab se face la 24 de săptămâni de la seria precedentă de tratament cu rituximab. Astfel, la 24 de săptămâni de la primul ciclu de tratament dacă pacientul este considerat ca având răspuns EULAR bun, continuă tratamentul până atinge obiectivul terapeutic, respectiv obținerea remisiunii sau cel puțin activitatea joasă a bolii (definite ca o valoare DAS28 mai mică de 2,6 și, respectiv, 3,2). Până la atingerea țintei terapeutice se va evalua folosind criteriul de răspuns bun EULAR, respectiv o scădere a DAS28 de minimum 1,2 față de evaluarea precedentă.

Repetarea tratamentului se va face după cel puțin 24 săptămâni de la ciclul de tratament precedent, doar la responderi, și numai la momentul în care sunt îndeplinite una din următoarele condiții de activitate a bolii:

- există o boală activă reziduală ($\text{DAS } 28 \geq 3,2$); sau
- se produce o reactivare a bolii cu creșterea DAS 28 cu $\geq 1,2$, cu condiția trecerii bolii la nivelul superior de activitate (din remisiune în LDA sau din LDA în MDA).

Atitudinea la pacienții cu PR aflați în remisiune persistentă

Ținta terapeutică finală este reprezentată de remisiunea bolii, pentru evaluarea posibilității de reducere treptată a terapiei administrate se utilizează o definiție a remisiunii stringente care a fost validată de ACR și EULAR, care poate fi aplicată în două variante:

A. Definiția bazată pe analiza Booleană: în orice moment, pacientul trebuie să satisfacă toate condițiile de mai jos:

- * numărul articulațiilor dureroase ≤ 1
- * numărul articulațiilor tumefiate ≤ 1
- * proteina C reactivă ≤ 1 mg/dl
- * aprecierea globală de către pacient ≤ 1 (pe o scală de la 0 la 10)

B. Definiția bazată pe indicele compozit: în orice moment, pacientul trebuie să aibă un scor al indicelui simplificat de activitate a bolii (SDAI) $\leq 3,3$, definit conform formulei $\text{SDAI} = \text{NAD28} + \text{NAT28} + \text{evaluarea globală a pacientului pe o scală (0-10)} + \text{evaluarea globală a medicului pe o scală (0-10)} + \text{CRP (mg/dL)}$

În conformitate cu recomandările EULAR și ținând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic, se recomandă ca la pacienții aflați în remisiune persistentă, definită conform criteriilor ACR/EULAR 2011 (vezi mai sus), la două evaluări succesive (la minimum 6 luni interval între evaluări), să se ia în considerare, de comun acord cu pacientul, reducerea treptată a administrării tratamentului biologic, în condițiile menținerii neschimbate a terapiei remisive sintetice convenționale asociate. Această reducere a expunerii la terapie biologică se face treptat, monitorizând evoluția pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la schema inițială în cazul unui puseu evolutiv de boală, după discutarea propunerii de reducere a dozei de biologic cu pacientul și semnarea unui consimțământ informat.

O schemă propusă de reducere a expunerii la agentul biologic se face după cum urmează:

- abataceptum: 125 mg - se crește intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la două săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- adalimumabum: 40 mg - se crește intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la o lună, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- certolizumabum: se crește intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 2 luni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic (schema aplicabilă în cazul în care remisiunea este obținută cu 400 mg o dată la 4 săptămâni). Dacă se utilizează 200 mg la 2 săptămâni, se crește intervalul la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 4 săptămâni.
- etanerceptum (original și biosimilar): pentru doza de 50 mg/săpt. se crește intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la 2 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic. Alternativ se poate folosi doza de 25 mg la 5 zile pentru 6 luni, apoi 25 mg/săpt., cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- golimumabum: 50 mg - se crește intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 2 luni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- infliximabum (original sau biosimilar): utilizat în doza care a indus remisiunea, se crește intervalul între perfuzii la 10 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 12 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic, cu grija de a nu depăși 16 săptămâni între administrări.
- rituximabum: 1.000 mg x 2, readministrare doar în cazul reluării activității bolii (creșterea DAS28 cu peste 1.2, cu trecerea într-o categorie superioară de activitate a bolii (din remisiune în LDA sau din LDA în MDA) sau existența unei boli cu activitate reziduală (DAS28 peste 3,2).
- tocilizumabum: 8 mg/kg - se crește intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la două luni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic; pentru administrarea subcutanată: se crește intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la 2 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu terapii biologice sau contraindicații pentru acestea:

1. criterii valabile pentru toate medicamentele biologice:

1.1. pacienți cu infecții severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste sau orice alte infecții considerate semnificative în opinia medicului curant;

1.2. tratamentul biologic este contraindicat la pacienții cu infecții active cu VHB și utilizat cu prudență la cei cu infecție cronică VHC, cu monitorizare atentă. În ambele situații de infecție virală B sau C decizia de inițiere / continuare a terapiei impune avizul medicului infecționist sau gastroenterolog;

1.3. antecedente de hipersensibilitate la abatacept, adalimumab, certolizumab, etanercept (original sau biosimilar), golimumab, infliximab (original sau biosimilar), rituximab, tocilizumab, la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;

1.4. sarcina/alăptarea; la pacienții de vârstă fertilă eventualitatea unei sarcini va fi atent discutată anterior concepției împreună cu medicul curant și medicul de obstetrică-ginecologie;

1.5. pacienți cu stări de imunodeficiență severă;

1.6. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;

1.7. afecțiuni maligne prezente sau afecțiuni maligne în antecedente, fără avizul oncologic;

1.8. orice contraindicații recunoscute ale terapiilor biologice, conform RCP fiecărui produs;

1.9. lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament;

1.10. pierderea calității de asigurat;

1.11. în cazul non-aderenței majore la tratament, medicul curant va evalua cauzele acestora și oportunitatea continuării terapiei biologice, având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.

2. criterii particulare:

2.1. pentru infliximab original sau biosimilar: readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni;

2.2. pentru agenții anti-TNF α (cu excepția etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului) și rituximab: pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV);

2.3. pentru agenții anti-TNF α (cu excepția etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului): pacienți cu lupus sau sindroame lupus-like.

III. Prescriptori

Medicul de specialitate care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, cu modificările și completările ulterioare, va completa o foaie de observație/ fișă medicală care va conține evaluările clinice și de laborator sau imagistice necesare, datele fiind introduse în aplicația informatică Registrul Român de Boli Reumatice.

Se recomandă înregistrarea următoarelor date, atât la inițierea terapiei, cât și pe parcursul evoluției bolii sub tratament:

- informații demografice și generale despre pacient;
- diagnosticul cert de PR, confirmat conform criteriilor ACR/EULAR (2010);
- istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, data inițierii și data opririi tratamentului, evoluție sub tratament), prezența manifestărilor sistemice sau nonarticulare;
- antecedente semnificative și comorbidități;
- starea clinică actuală (NAD, NAT, redoare matinală, VAS, deficite funcționale)
- nivelul reactanților de fază acută (VSH, CRP cantitativ),

- rezultatele screening-ului pentru TB (inclusiv rezultat test Quantiferon), avizul medicului pneumolog în cazul unui rezultat pozitiv;
- rezultatele testelor pentru hepatitele virale B și C, avizul medicului gastroenterolog sau infecționist în cazul unui rezultat pozitiv;
- alte teste de laborator relevante,
- evaluarea gradului de leziuni osteo-articulare (imagistic: radiologic/echografic), opțional, acolo unde este aplicabil
- justificarea recomandării tratamentului cu agenți biologici (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol)
- preparatul biologic recomandat: denumirea comună internațională și denumirea comercială, precizând doza și schema terapeutică;
- nivelul indicilor compoziți: DAS28 și după caz îndeplinirea criteriilor de remisiune/ remisiune stringentă;
- apariția și evoluția în caz reacții adverse post-terapeutice, complicații, comorbidități.

Scala analogă vizuală (VAS) pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient este completată direct de pacient pe fișă, acesta semnând și datând personal.

Pentru inițierea terapiei biologice se recomandă obținerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (București, Iași, Cluj, Târgu Mureș, Constanța, Craiova, Timișoara) privind diagnosticul, gradul de activitate a bolii și necesitatea instituirii tratamentului biologic.

Medicul curant are obligația să discute cu pacientul starea evolutivă a bolii, prognosticul și riscurile de complicații, justificând indicația de tratament biologic. Vor fi detaliate atât beneficiile previzibile, cât și limitele și riscurile potențiale ale acestor terapii, vor fi discutate diversele variante de tratament disponibil (preparate și scheme terapeutice), precum și monitorizarea necesară, astfel încât pacientul să fie complet informat asupra tuturor aspectelor legate de tratamentul biologic recomandat. Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declarație de consimțământ informat privind tratamentul recomandat, care va include în clar denumirea comună internațională și numele comercial al preparatului recomandat și va fi semnată și datată personal de către pacient. Consimțământul este obligatoriu la inițierea tratamentului biologic, precum și pe parcursul acestuia, dacă: se schimbă schema terapeutică (denumirea comună internațională sau preparat comercial, doza sau frecvența de administrare) sau pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligația de a păstra originalul consimțământului informat.

DCI: PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN PSORIAZISUL CRONIC SEVER (ÎN PLĂCI) PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI

Psoriazis vulgar – generalități

Psoriazisul vulgar este o afecțiune cutanată cronică, cu determinism genetic, a cărei frecvență în populația generală este de 0,91-8,5%.

Psoriazis vulgar – clasificare

Clasificarea severității psoriazisului vulgar are în vedere indicatori clinici (suprafața tegumentului afectat de psoriazis) dar și elemente referitoare la calitatea vieții pacientului (scorul DLQI – Anexa 1). Pentru calculul suprafeței tegumentare afectate se consideră că suprafața unei palme a pacientului reprezintă 1% din suprafața sa corporală (S corp).

-PSO cu afectare ușoară: afectare sub 2% din S corp;

-PSO cu afectare medie: afectare 2 - 10% din S corp *sau* DLQI > 10 *sau* rezistență terapeutică

-PSO cu afectare severă: afectare peste 10% din S corp *sau* leziuni dispuse la nivelul unor regiuni topografice asociate cu afectare semnificativă funcțională și/sau cu nivel înalt de suferință și/sau dificil de tratat: regiunea feței, scalpul, palmele, plantele, unghiile, regiunea genitală, pliurile mari.

Psoriazis – cuantificare rezultate terapeutice obținute

Aprecierea evoluției psoriazisului vulgar este realizată prin calcularea scorului PASI.

	cap	trunchi	m. superioare	m. inferioare
Eritem				
Indurație				
Descuamare				
<i>subtotal parțial</i>				
<i>factorul A</i>				
<i>factor corecție</i>	0,1 x	0,3 x	0,2 x	0,4 x
<i>subtotal</i>				
PASI				

leziuni fără marcate

E	eritem	0	1	2	3	4
I	indurație	0	1	2	3	4
D	descuamare	0	1	2	3	4

factorul A corespunzător ariei afectate

1 pentru 10%

2 pentru 10 - 30%

3 pentru 30 - 50%

4 pentru 50 - 70%

5 pentru 70 - 90%

6 pentru 90 - 100%

Diagnosticul pacienților cu psoriazis vulgar

-diagnosticul pacientului suferind de psoriazis vulgar se realizează pe baza examenului clinic cu obiectivare prin scorul PASI (alte scoruri pot fi colectate în scop de cercetare: BSA, PGA etc.);

-pentru diagnosticul de certitudine în cazurile selectabile tratamentului biologic este necesară confirmarea prin examen histopatologic;

-pentru inițierea și monitorizarea terapeutică în cazul folosirii agenților biologici sunt necesare investigații pentru eventuale reacții adverse sau complicații conform Fișei de evaluare și monitorizare a pacientului cu psoriazis vulgar cronic în plăci sever aflate în tratament cu agent biologic (Anexa 2, Anexa 3): hemoleucogramă, VSH, creatinină, uree, ASAT, ALAT, GGT, electroliți, examen sumar urină, test cutanat tuberculinic/IGRA, radiografie pulmonară, AgHBs, Ac anti-HBs, Ac anti-HBc (IgG), Ac anti HVC, HIV; examene de specialitate pneumologie, cardiologie, oncologie, boli infecțioase – după caz.

Tratamentul pacienților cu psoriazis

Nu există tratament curativ pentru psoriazis. Toate medicamentele folosite în prezent realizează tratament supresiv, inducând remisiunea leziunilor sau reducându-le manifestările clinice până la pragul de tolerabilitate al pacientului. Psoriazisul este o afecțiune cu evoluție cronică, odată declanșată afecțiunea, bolnavul se va confrunta cu ea toată viața. Tratamentul pacientului este realizat pe o perioadă lungă de timp.

Apariția puseelor evolutive nu este previzibilă și nu poate fi prevenită prin administrarea unei terapii topice.

Medicația utilizată în psoriazis trebuie să fie eficientă și sigură în administrarea pe termen lung. Terapia topică cu preparate combinate constituie o modalitate modernă de tratament a psoriazisului vulgar. Eficiența acestor medicamente a fost dovedită de numeroase studii internaționale (de exemplu terapia cu calcipotriol și betametazonă, acid salicilic și mometazonă, acid salicilic și betametazonă) iar continuarea terapiei în ambulator cu medicamente similare asigură succesul terapeutic (de exemplu terapia cu calcipotriol, mometazonă, metilprednisolon, fluticazonă, hidroclorizol butirat). Acest tip de tratament topic este disponibil asigurărilor potrivit legislației în vigoare. Tratamentul topic al psoriazisului vulgar se adaptează regiunilor topografice afectate: pentru tegumentul cu păr (ex. scalp) se recomandă formele farmaceutice: gel (combinații calcipotriol și dermatocorticoid) sau loțiuni/soluții (calcipotriol, dermatocorticoizi). Tratamentul psoriazisului vulgar cu raze ultraviolete și-a dovedit pe deplin eficacitatea. Accesul pacienților la o cură completă de PUVA-terapie necesită pe de o parte disponibilitatea medicației (8-metoxi psoralen) iar pe de altă parte posibilitatea continuării din ambulator a terapiei inițiate pe durata spitalizării. Terapia sistemică cu retinoizi (acitretin) induce rapid remisiunea leziunilor de psoriazis exudativ iar administrarea de agenți biologici (atât molecule originale cât și biosimilarele acestora) induc remisiuni de lungă durată pacienților cu forme moderate sau severe de psoriazis.

Protocol terapeutic în psoriazisul vulgar (cronic) în plăci – populație țintă

Pacienți cu psoriazis vulgar cronic în plăci forme severe.

Terapiile biologice disponibile în România

Adalimumab - este un anticorp monoclonal uman recombinant exprimat pe celulele ovariene de hamster chinezesc.

Adulți

Adalimumab este indicat în tratamentul psoriazisului în plăci cronic, moderat până la sever, la pacienți adulți care sunt eligibili pentru tratamentul sistemic.

Doza de adalimumab recomandată la adulți este de 80 mg administrată subcutanat ca doză inițială, urmată de doze de 40 mg administrate subcutanat la fiecare două săptămâni începând la o săptămână după doza inițială.

Continuarea tratamentului peste 16 săptămâni trebuie reevaluată atent în cazul unui pacient care nu răspunde la tratament în cursul acestei perioade.

Copii și adolescenți

Adalimumab este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci cronic sever la copii și adolescenți cu vârsta începând de la 4 ani care nu au răspuns corespunzător sau care nu au fost eligibili pentru tratamentul topic și fototerapii.

Doza de adalimumab recomandată este de 0,8 mg per kg greutate corporală (până la maxim 40 mg per doză) administrată prin injecție subcutanată săptămânal, pentru primele două doze și ulterior o dată la două săptămâni.

Continuarea tratamentului peste 16 săptămâni trebuie atent evaluată la pacienții care nu răspund la tratament în această perioadă.

Volumul injecției este ales în funcție de greutatea pacientului (Tabelul 1).

Tabelul 1: Doza de adalimumab în funcție de greutate pentru pacienții copii și adolescenți cu psoriazis vulgar

Greutate corporală (kg)	Doza pentru psoriazis la copii și adolescenți
13 – 16	10 mg
17 – 22	15 mg
23 – 28	20 mg
29 – 34	25 mg
35 – 40	30 mg
41 – 46	35 mg
47+	40 mg

Etanercept – este o proteină de fuziune formată prin cuplarea receptorului uman p75 al factorului de necroză tumorală cu un fragment Fc, obținută prin tehnologie de recombinare ADN

Adulți

Tratamentul pacienților adulți cu psoriazis în plăci în forme moderate până la severe care au prezentat fie rezistență, fie contraindicații, fie intoleranță la alte tratamente sistemice incluzând ciclosporina, metotrexatul sau psoralenul și radiațiile ultraviolete A (PUVA).

Doza recomandată este de 25 mg etanercept administrată de două ori pe săptămână sau de 50 mg administrată o dată pe săptămână. În mod alternativ, poate fi utilizată o doză de 50 mg, administrată de două ori pe săptămână, timp de maximum 12 săptămâni, urmată, dacă este necesar, de o doză de 25 mg administrată de două ori pe săptămână sau de 50 mg administrată o dată pe săptămână.

Tratamentul va fi întrerupt la pacienții care nu prezintă niciun răspuns după 12 săptămâni de tratament.

Copii și adolescenți

Tratamentul psoriazisului în plăci cronic sever la copii și adolescenți cu vârste peste 6 ani, care este inadecvat controlat prin alte tratamente sistemice sau fototerapie, sau în cazurile în care pacienții sunt intoleranți la aceste tratamente.

Doza recomandată este de 0,8 mg/kg (până la un maxim de 50 mg per doză), o dată pe săptămână.

Tratamentul trebuie întrerupt în cazul pacienților care nu prezintă nici un răspuns după 12 săptămâni.

În cazul în care se indică continuarea tratamentului cu etanercept, trebuie să fie respectate îndrumările de mai sus privind durata tratamentului. Doza trebuie să fie de 0,8 mg/kg (până la doza maximă de 50 mg), o dată pe săptămână.

Infliximab – este un anticorp monoclonal chimeric uman-murin produs în celulele hibride murine prin tehnologia ADN-ului recombinat.

Infliximab este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la pacienți adulți care nu au răspuns terapeutic, prezintă contraindicație sau nu tolerează alte terapii sistemice inclusiv pe cele cu ciclosporină, metotrexat sau psoralen ultraviolete A (PUVA).

Doza recomandată este de 5 mg/kg administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, urmată de perfuzii suplimentare a câte 5 mg/kg la interval de 2 și 6 săptămâni după prima perfuzie și apoi la fiecare 8 săptămâni.

Dacă pacientul nu prezintă răspuns terapeutic după 14 săptămâni (adică după administrarea a 4 doze), nu trebuie continuat tratamentul cu infliximab.

Ixekizumab este un anticorp monoclonal recombinant umanizat produs în celulele OHC.

Ixekizumab este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la adulți care sunt eligibili pentru terapie sistemică.

Doza recomandată este de 160 mg prin injectare subcutanată în săptămâna 0, urmată de 80 mg în săptămânile 2, 4, 6, 8, 10 și 12, apoi doza de întreținere de 80 mg la intervale de 4 săptămâni.

Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat răspuns după 16 de săptămâni de tratament.

Criterii de includere in tratamentul cu agenți biologici pentru pacienții adulți (peste 18 ani)

Criterii de eligibilitate ale pacienților adulți pentru tratamentul cu agenți biologici:

-pacientul suferă de psoriazis vulgar sever

și

-pacientul îndeplinește criteriile clinice

-psoriazis vulgar sever de peste 6 luni

-eșec la tratamentul standard administrat anterior, incluzând methrotexat, ciclosporină și PUVA (psoraleni și terapia UV) sau intoleranță, respectiv contraindicație pentru astfel de terapii

și

-pacientul să fie un candidat eligibil pentru terapie biologică

și

-îndeplinirea a cel puțin unul din următoarele criterii:

-să dezvolte sau să fie la un risc foarte înalt să dezvolte toxicitate la terapiile folosite și terapiile standard alternative nu pot fi folosite,

sau

-a devenit intolerant sau nu poate primi terapii standard sistemice (acitrecin, methrotexat, ciclosporină, UVB, UVA, PUVA)

sau

-a devenit ne-responsiv la terapiile standard (răspuns clinic nesatisfăcător reprezentat de sub 50% îmbunătățire a scorului PASI și sub 5 puncte îmbunătățire a scorului DLQI), după cel puțin 6 luni de tratament la doze terapeutice:

-methrotexat 15 mg, max 25-30 mg, o singură doză săptămânal (oral, subcutan sau im),

-acitretin 25-50mg zilnic

- ciclosporină 2-5mg/kgc zilnic
- UVB cu bandă îngustă sau PUVA (psoralen fototerapie) (pacient ne-
responsiv, recădere rapidă, sau depășirea dozei maxime
recomandate); 150-200 cure pentru PUVA, 350 pentru UVB cu bandă îngustă
sau
- are o boală ce nu poate fi controlată decât prin spitalizări repetate
sau
- are comorbidități care exclud folosirea terapiei sistemice
sau
- pacientul suferă de o boală severă, instabilă, critică (cu excepția psoriazisului
eritrodermic sau psoriazisului pustulos).

**Criterii de includere în tratamentul cu agenți biologici pentru pacienții copii (cu
vârstă între 4 și 18 ani)**

Criterii de eligibilitate ale pacienților copii (4-18 ani) pentru tratamentul cu agenți biologici:

- pacientul suferă de psoriazis vulgar sever de peste 6 luni
și
- pacientul are vârstă între 4-18 ani
și
- boala este controlată inadecvat prin alte tratamente sistemice sau fototerapie sau
pacienții sunt intoleranți la aceste tratamente administrate minim 6 luni:
 - methrotexat 0,2-0,7 mg/kg corp/săptămână
sau
 - retinoizi 0,5-1 /kg corp zilnic
sau
 - ciclosporină 0,4 mg/kgc zilnic
sau
 - fototerapie UVB cu bandă îngustă sau PUVA (psoralen fototerapie)
(pacient peste vârsta de 12 ani)
- și
- pacientul să fie un candidat eligibil pentru terapie biologică
și
- îndeplinirea a cel puțin unul din următoarele criterii:

- să dezvolte sau să fie la un risc foarte înalt să dezvolte toxicitate la terapiile folosite și terapiile standard alternative nu pot fi folosite,
- sau
- a devenit intolerant sau nu poate primi terapii standard sistemice (acitrecin, methrotexat, ciclosporină, UVB, UVA, PUVA)
- sau
- are comorbidități care exclud folosirea terapiei sistemice.

Criterii de alegere a terapiei biologice

Alegerea agentului biologic se va face în funcție de caracteristicile clinice ale bolii, de comorbiditățile pre-existente, de experiența medicului curant și de facilitățile locale. Nu se va folosi un produs biosimilar după produsul original care nu a fost eficient sau care a produs o reacție adversă. De asemenea, nu se va folosi agentul biologic original după un biosimilar ce nu a fost eficient sau care a produs o reacție adversă.

Consimțământul pacientului

Pacientul trebuie să fie informat în detaliu despre riscurile și beneficiile terapiei biologice. Informații scrise vor fi furnizate iar pacientul trebuie să aibă la dispoziție timpul necesar pentru a lua o decizie. Pacientul va semna declarația de consimțământ la inițierea terapiei biologice sau la schimbarea unui biologic cu altul (a se vedea Anexa 2). În cazul unui pacient cu vârsta între 4 - 17 ani, declarația de consimțământ va fi semnată, conform legislației în vigoare, de către părinți sau tutori legali (a se vedea Anexa 3).

Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu agenți biologici

Toți pacienții trebuie să aibă o anamneză completă, examen fizic și investigațiile cerute înainte de inițierea terapiei biologice.

Se vor exclude (contraindicații absolute):

1. pacienți cu infecții severe active precum: stare septică, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste;
2. pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV);
3. antecedente de hipersensibilitate la adalimumab, etanercept, ixekizumab, infliximab, la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;

4. readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni în cazul infliximab-ului;

5. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;

6. sarcina / alăptarea;

7. copii cu vârstă între 0-4 ani în cazul adalimumab sau vârstă între 0-6 ani în cazul etanercept;

8. afecțiuni maligne sau premaligne, excluzând cancerul de piele non-melanom tratat adecvat, malignitățile diagnosticate și tratate mai mult de 10 ani (în care probabilitatea vindecării este foarte mare);

9. boli cu demielinizare

10. infecție cu virusul hepatitei B

11. orice contraindicații recunoscute agenților biologici.

Contraindicații relative:

1. PUVA-terapie peste 200 ședințe, în special când sunt urmate de terapie cu ciclosporina

2. infecție HIV sau SIDA

3. infecție cu virusul hepatitei C.

Se recomandă inițierea terapiei cu agenți biologici după consult de gastroenterologie la pacienții care asociază boli inflamatorii intestinale sau afecțiuni hepato-biliare.

Evaluarea pre-tratament și monitorizarea pacienților

Pacientul trebuie evaluat înainte de inițierea tratamentului cu agent biologic (evaluare pre-tratament), apoi la 12 săptămâni și apoi la 3-6 luni interval pentru a decide dacă terapia trebuie continuată. Aceste vizite regulate, cu evaluarea statusului clinic al pacientului, sunt esențiale pentru detectarea cât mai rapidă a apariției unor efecte adverse sau infecții.

Recomandări pentru pre-tratament și monitorizare

		Pre-tratament	Monitorizare
Severitatea bolii	PASI și DLQI	da	la 3 luni, apoi la fiecare 6 luni
Stare generală (simptomatologie)	infecții	da	la 3 luni, apoi la fiecare 6 luni

și examen clinic)			
	boli cu demielinizare	da	la 3 luni, apoi la fiecare 6 luni
	insuficiență cardiacă	da	la 3 luni, apoi la fiecare 6 luni
	malignități	da	la 3 luni, apoi la fiecare 6 luni
Infecție TBC	-testul cutanat tuberculinic <i>sau</i> -IGRA	da	anual
Teste serologice	-HLG, VSH	da	la 3 luni inițial, apoi la 6 luni
	-creatinina, uree, electroliți, TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT	da	la 3 luni inițial, apoi la 6 luni
	-hepatita B	da: -AgHBs -Ac anti-HBs -Ac anti-HBc (IgG)	la 3 luni inițial, apoi la 6 luni -AgHBs
	-hepatita C (Ac anti HVC), HIV	da	la 3 luni, apoi la 6 luni
Urina	analiza urinii	da	la 3 luni, apoi la fiecare 6 luni
Radiologie	RX	da	anual
Alte date de laborator semnificative	-după caz	da	la 3 luni, apoi la fiecare 6 luni sau după caz

Recomandări privind evaluarea infecției TBC

Tuberculoza este o complicație potențial fatală a tratamentului cu agenți biologici. Riscul de a dezvolta tuberculoză trebuie evaluat obligatoriu la toți pacienții înainte de a se iniția tratamentul cu agenți biologici. Evaluarea va cuprinde: anamneza,

examenul clinic, radiografia pulmonară postero-anterioară și un test imunodiagnostic: fie testul cutanat tuberculinic (TCT), fie IGRA (interferon-gamma release assay cum este de exemplu: Quantiferon TB GOLD). Orice suspiciune de tuberculoză activă (clinică sau radiologică), indiferent de localizare (i.e. pulmonară sau extrapulmonară: articulară, digestivă, ganglionară etc), trebuie să fie confirmată sau infirmată prin metode de diagnostic specifice de către medicul cu specialitatea respectivă în funcție de localizare.

Sunt considerați cu risc crescut de tuberculoză pacienții care prezintă cel puțin una din următoarele caracteristici:

- test imunodiagnostic pozitiv: TCT ≥ 5 mm (diametru transversal al indurației) sau QFTG $\geq 0,35$ UI/mL (în condițiile unui test valid);
- leziuni pulmonare sechelare fibroase/calcare pe radiografia pulmonară cu un volum însumat estimat ≥ 1 cm³, fără istoric de tratament de tuberculoză;
- contact recent cu un pacient cu tuberculoză pulmonară BAAR+.

Pacienții cu risc crescut de tuberculoză necesită un tratament preventiv al infecției tuberculoase latente (ITBL) cu izoniazidă 5 mg/kgc/zi (10 mg/kgc/zi la copii), maxim 300 mg/zi, timp de 9 luni cu supravegherea efectelor adverse (în principal hepatita toxică postmedicamentoasă). Folosirea altui regim terapeutic este indicată de medicul pneumolog doar în situații speciale. Tratamentul ITBL necesită excluderea prealabilă a unei tuberculoze active.

Tratamentul cu agenți biologici se recomandă a fi inițiat după minim o lună de tratament al ITBL; în situații speciale (urgență) el poate fi început și mai devreme cu acordul medicului pneumolog.

Întrucât această strategie preventivă nu elimină complet riscul de tuberculoză, se recomandă supravegherea atentă a pacienților sub tratament cu agenți biologici pe toată durata lui prin:

- monitorizarea clinică și educația pacientului pentru a raporta orice simptome nou apărute; în caz de suspiciune de tuberculoză indiferent de localizare, se va face rapid un demers diagnostic pentru confirmarea/infirmarea suspiciunii.
- repetarea testului imunodiagnostic (de preferință același cu cel inițial) anual în cazul în care primul test a fost negativ și pacientul nu a avut altă indicație de tratament al ITBL. În caz de pozitivare a testului se va indica tratamentul ITBL după excluderea unei tuberculoze active (minim evaluare clinică și radiografie pulmonară postero-anterioară).

Situații particulare:

- a. Pacientul care a urmat anterior un tratament corect și complet al unei tuberculoze pulmonare active sau al unei infecții tuberculoase latente, în conformitate cu evaluarea medicului pneumolog curant care confirmă în scris terapia, nu necesită o nouă cură de tratament al ITBL indiferent de rezultatele evaluării inițiale.
- b. Pacientul care a urmat un tratament complet și corect a unei ITBL după evaluarea inițială cu un test imunodiagnostic pozitiv, nu necesită repetarea testului imunodiagnostic întrucât acesta poate rămâne pozitiv timp îndelungat în absența persistenței ITBL.
- c. Pacientul cu test imunodiagnostic IGRA nedeterminat va fi evaluat în mod individual de un medic pneumolog experimentat, punând în balanță riscul de tuberculoză versus riscul de efecte secundare al tratamentului cu izoniazidă.

Criterii de evaluare a răspunsului la tratament:

-evaluarea răspunsului la tratament după inițierea terapiei se face conform indicațiilor din protocol:

- la 16 săptămâni pentru tratamentul cu adalimumab
- la 12 săptămâni pentru tratamentul cu etanercept
- la 14 săptămâni pentru tratamentul cu infliximab
- la 16 săptămâni pentru tratamentul cu ixekizumab,

apoi la fiecare 6 luni de tratament.

-răspunsul adecvat se definește prin:

- scăderea cu 50% a scorului PASI față de momentul inițial
- și
- scăderea cu 5 puncte a scorului DLQI față de momentul inițial.

Întreruperea tratamentului cu un agent biologic se face atunci când la evaluarea răspunsului nu s-a obținut un răspuns adecvat. Întreruperea tratamentului este de asemenea indicată în cazul apariției unei reacții adverse severe. Printre reacțiile adverse severe ce justifică întreruperea tratamentului sunt incluse: malignitățile (excluzând cancerul de piele non-melanom), toxicitate la agenții biologici, starea de graviditate (necesită întrerupere temporară a terapiei cu agent biologic), infecții intercurrente severe (întrerupere temporară), operații chirurgicale (întrerupere temporară).

Schimbarea agentului biologic

În cazul pacienților care nu răspund adecvat la la tratamentul cu un agent biologic sau care au dezvoltat o reacție adversă care să impună oprirea respectivului agent biologic, medicul curant va recomanda schimbarea terapiei cu alt agent biologic original sau biosimilar pe care pacientul nu l-a utilizat anterior. În acest caz nu se va folosi un produs biosimilar după produsul original care nu a fost eficient sau care a produs o reacție adversă. De asemenea, nu se va folosi agentul biologic original după un biosimilar ce nu a fost eficient sau care a produs o reacție adversă.

PRESCRIPTORI: tratamentul se inițiază de medici din specialitatea dermatologie-venerologie, se continuă de către medicul din specialitatea dermatologie-venerologie sau medicul de familie pe baza scrisorii medicale.

Daca “**nu** în ultima săptămână cât de mult a fost pielea dvs. o problemă pentru serviciu sau studii?

Mult/ Puțin /Deloc

8. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. dificultăți cu **partenerul sau oricare din prietenii apropiați sau rude?**

Foarte mult / Mult/ Puțin/ Deloc

Nerelevant

9. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. **dificultăți sexuale?**

Foarte mult /Mult /Puțin /Deloc

Nerelevant

10. În ultima săptămână, cât de mult a fost o problemă **tratamentul pentru afecțiunea dvs.**, de ex. pentru că v-a murdărit casa sau a durat mult timp?

Foarte mult /Mult /Puțin /Deloc

Nerelevant

Vă rugăm să verificați dacă ați răspuns la toate întrebările. Vă mulțumesc.

©AY Finlay. GK Khan, aprilie 1992.

Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:

- 0 pentru „deloc”, „nerelevant” sau lipsa răspunsului
- 1 pentru „puțin”
- 2 pentru „mult”
- 3 pentru „foarte mult” și pentru răspunsul „Da” la întrebarea 7.

Se va obține un scor de la 0 la 30. Cu cât scorul va fi mai mare cu atât calitatea vieții pacientului este mai afectată de boală.

Interpretarea scorului:

- 0-1 = fără efect asupra calității vieții pacientului
- 2-5 = efect scăzut asupra calității vieții pacientului
- 6-10 = efect moderat asupra calității vieții pacientului
- 11-20 = efect important asupra calității vieții pacientului
- 21-30 = efect foarte important asupra calității vieții pacientului.

Scorul DLQI pentru copii

Data:

Scor:

Nume:

Vârsta:

Adresa:

Diagnostic:

Scopul acestui chestionar este de a măsura cât de mult v-a afectat viața ÎN ULTIMA SĂPTĂMÂNĂ problema dvs. de piele. Vă rugăm să bifați câte o casuță pentru fiecare întrebare.

1. În ultima săptămână, cât de mult ai avut la nivelul pielii senzația de **mâncărime, rană, durere** sau ai simțit **nevoia de a te scărpină?**

Foarte mult /Destul de mult/ Doar puțin /Deloc

2. În ultima săptămână, cât ai fost **de jenat sau conștient de boală, indispus sau trist** datorită pielii tale?

Foarte mult/ Destul de mult /Doar puțin /Deloc

3. În ultima săptămână, cât de mult ți-a influențat pielea **relațiile cu prietenii?**

Foarte mult /Destul de mult/ Doar puțin /Deloc

4. În ultima săptămână, cât de mult te-ai schimbat sau ai purtat **haine sau încălțăminte diferită sau specială** din cauza pielii?

Foarte mult/ Destul de mult/ Doar puțin / Deloc

5. În ultima săptămână, cât de mult a influențat pielea ta **ieșitul afară, jocurile sau activitățile preferate?**

Foarte mult / Destul de mult/ Doar puțin / Deloc

6. În ultima săptămână , cât de mult ai evitat **înotul sau alte sporturi** din cauza problemei tale de piele?

Foarte mult/ Destul de mult/ Doar puțin / Deloc

7. Ultima săptămână a fost de **școală**? Dacă da: Cât de mult ți-a influențat pielea **lucrul la școală?**

Oprirea școlii / Foarte mult / Destul de mult/ Doar puțin / Deloc

Ultima săptămână a fost **vacanță**? Dacă da: Cât de mult a influențat problema ta de piele **plăcerea vacanței** ?

Foarte mult/ Destul de mult/ Doar puțin / Deloc

8. În ultima săptămână, cât de mult ai avut probleme cu alții din cauza pielii tale pentru că **ți-au pus porecle, te-au tachinat, te-au persecutat, ți-au pus întrebări sau te-au evitat?**

Foarte mult/ Destul de mult/ Doar puțin / Deloc

9. În ultima săptămână, cât de mult ți-a influențat problema ta de piele **somnul?**

Foarte mult /Destul de mult/ Doar puțin / Deloc

10. În ultima săptămână, cât de mult te-a deranjat **tratamentul** pentru piele?

Foarte mult /Destul de mult/ Doar puțin / Deloc

Vă rugăm să verificați dacă ați răspuns la toate întrebările. Vă mulțumesc.

©M.S. Lewis-Jones, A.Y. Finlay, mai 1993, Nu poate fi copiat fără permisiunea autorilor.

Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:

- 0 pentru „deloc”, „nerelevant” sau lipsa răspunsului
- 1 pentru „puțin”
- 2 pentru „mult”
- 3 pentru „foarte mult” și pentru răspunsul „Da” la întrebarea 7.

Se va obține un scor de la 0 la 30. Cu cât scorul va fi mai mare cu atât calitatea vieții pacientului este mai afectată de boală.

Interpretarea scorului:

- 0-1 = fără efect asupra calității vieții pacientului
- 2-5 = efect scăzut asupra calității vieții pacientului
- 6-10 = efect moderat asupra calității vieții pacientului
- 11-20 = efect important asupra calității vieții pacientului
- 21-30 = efect foarte important asupra calității vieții pacientului.

Anexa 2. Fișa de evaluare și monitorizare a pacientului adult cu psoriazis vulgar cronic sever în plăci aflat în tratament cu agent biologic

DATE GENERALE

Pacient:

Nume.....

Prenume.....

Data nașterii (zi/lună/an): _ _ / _ _ / _ _ _ _

CNP: L L L L L L L L L L L L L L L L

Adresă corespondență/telefon:

.....
.....
.....
.....

Pacientul a semnat declarația de consimțământ DA ☐ NU ☐

Anexați un exemplar DA ☐ NU ☐

Nume medic de familie + adresă corespondență :

.....
.....
.....

Medic curant dermatolog:

Nume.....Prenume.....

Unitatea sanitară.....

Adresa de corespondență.....

Telefon: Fax.....E-mail.....

Parafa:

Semnătura:

I. CO-MORBIDITĂȚI:

Pacientul a prezentat următoarele afecțiuni (bifați varianta corespunzătoare la **fiecare rubrică**, iar dacă răspunsul este **DA**, furnizați detalii)

	DA / NU	Data diagnostic (lună/an)	Tratament actual
Infecții acute			
Infecții recidivante/persistente			
TBC – dacă nu face tratament actual, data ultimului tratament și data ultimei evaluări fiziologice			
HTA			
Boala ischemică coronariană/IM			
ICC			
Tromboflebită profundă			
AVC			
Epilepsie			
Boli demielinizante			
Astm bronșic			
BPOC			
Ulcer gastro-duodenal			
Boli hepatice			
Boli renale			
Diabet zaharat - tratament cu: dieta <input type="checkbox"/> oral <input type="checkbox"/> insulină <input type="checkbox"/>			
Ulcere trofice			
Afecțiuni sanguine – descrieți			
Reacții (boli) alergice locale <input type="checkbox"/> - generale <input type="checkbox"/>			
Reacții postperfuzionale			
Afecțiuni cutanate			
Neoplasme – descrieți localizarea			
Spitalizări			
Intervenții chirurgicale			
Alte boli semnificative			

II. DIAGNOSTIC ȘI ISTORIC PSORIAZIS

Diagnostic cert de psoriazis : anul ____ luna __

Data debutului : anul ____ luna __

La inițierea tratamentului se va anexa și buletinul de analiză histopatologic, în original sau copie autenticată prin semnătura și parafa medicului curant dermatolog.

III. TERAPII STANDARD URMATE ANTERIOR – se completează numai la inițiere, nu este necesară completarea pentru dosarul de continuare a terapiei (în cazul modificării dozelor se trece data de incepere și de oprire pentru fiecare doză)

Medicament	Doză	Data începerii	Data opririi	Observații (motivul întreruperii, reacții adverse,ineficiență,etc.)

* termenul de „reacții adverse” se referă la **reacții adverse majore**, de principiu manifestările digestive de tip dispeptic nu se încadrează în această categorie și nu justifică întreruperea/modificarea terapiei.

IV. TERAPII STANDARD SISTEMICE ACTUALE:

	Doza actuală	Din data de:	Puteți confirma că pacientul folosește continuu această doză – DA/NU
În caz de intoleranță MAJORĂ/CONFIRMATĂ (anexați documente medicale) la terapiile sistemice standard, furnizați detalii privitor la altă terapie actuală.			

V. ALTE TRATAMENTE ACTUALE PENTRU PSORIAZIS:

Medicament	Doză	Data începerii	Data opririi	Observații (motivul întreruperii, reacții adverse,ineficiență,etc.)

Criterii de eligibilitate pentru tratamentul cu agent biologic:

1. Pacientul a urmat tratament cu methotrexat în ultimele luni cu doza demg/săptămână.

Tratamentul cu methotrexat la doza mai sus menționată a determinat următoarele reacții adverse inacceptabile după săptămâni de administrare sau a fost bine tolerat.

sau

2. Pacientul a urmat tratament cu acitretin în ultimele luni cu doza de

Tratamentul cu acitretin la doza mai sus menționată a determinat următoarele reacții adverse inacceptabile după săptămâni de administrare sau a fost bine tolerat.

sau

3. Pacientul a efectuat.....ședințe de fototerapie în ultimele..... luni, după cum urmează

Fototerapia efectuată ca mai sus a produs (sau nu) următoarele reacții adverse:

VI. EVALUARE CLINICĂ:

Data: __ / __ / ____

Greutate (kg) : ____

Talie (cm) : ____

	La inițierea terapiei	Precedent	Actual
Scor PASI			
Scor DLQI (se vor anexa formularele semnate de pacient)			

VII. EVALUARE PARACLINICĂ:

se vor anexa buletinele de analiză cu valabilitate de 6 luni, în original sau copie autenticată prin semnătura și parafa medicului curant dermatolog

Analiza	Data	Rezultat	Valori normale
VSH (la o oră)			
Hemogramă:			

Hb			
Hematocrit			
Număr hematii			
Număr leucocite			
Număr neutrofile			
Număr bazofile			
Număr eozinofile			
Număr monocite			
Număr limfocite			
Număr trombocite			
Altele modificate			
Creatinină			
Uree			
TGO (ASAT)			
TGP (ALAT)			
GGT			
AgHBs			
Ac anti-HBs			
Ac anti-HBc (IgG)			
Ac anti HVC			
Test HIV			
Sumar de urină			
IDR la PPD (la inițierea terapiei sau la nevoie)			
Radiografie pulmonară			
Testul cutanat tuberculinic sau IGRA			
Alte date de laborator semnificative			

În urma coroborării datelor clinice și paraclinice, confirm continuarea terapiei cu
agentul biologic

Semnătură și parafă:

VIII. TRATAMENTUL BIOLOGIC PROPUȘ:

INIȚIERE ☐

Agent biologic (denumire comercială) (DCI)
.....

		interval	data administrării	doza	mod administrare
1	Vizită inițială	0	0		
2	Vizite ulterioare pentru intervalul 0-16 săptămâni				
3	Vizite ulterioare				
4	Vizite ulterioare				
5	Vizite ulterioare				
6	Vizite ulterioare				
7	Vizite ulterioare				
8	Vizite ulterioare				

CONTINUAREA TERAPIEI CU AGENT BIOLOGIC (CONTROL EFECTUAT LA INTERVAL DE 6 LUNI)

Agent biologic (denumire comercială) (DCI)

DOZĂ de continuare

Interval de administrare

Mod de administrare

SCHIMBAREA AGENTULUI BIOLOGIC ☐

Agent biologic ineficient (denumire comercială) (DCI)

Agent biologic nou introdus (denumire comercială) (DCI)

		interval	data administrării	doza	mod administrare
1	Vizită inițială	0			
2	Vizite ulterioare				

	pentru intervalul 0-16 săptămâni				
3	Vizite ulterioare				
4	Vizite ulterioare				
5	Vizite ulterioare				
6	Vizite ulterioare				
7	Vizite ulterioare				
8	Vizite ulterioare				

IX. REACȚII ADVERSE (RA) legate de terapia PSORIAZIS (descrieți toate RA apărute de la completarea ultimei fișe de evaluare; prin RA se înțelege orice eveniment medical semnificativ, indiferent de relația de cauzalitate față de boală sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel puțin: diagnosticul, descrierea pe scurt a RA, data apariției/rezolvării, tratamentul aplicat):

.....

.....

.....

.....

X. COMPLIANȚA LA TRATAMENT:

Bună ☐ Necorespunzătoare ☐

În cazul în care se solicită schimbarea terapiei biologice vă rugăm să precizați motivul (ineficiență, reacții adverse):

.....

.....

.....

.....

XI. CONCLUZII, OBSERVAȚII, RECOMANDĂRI:

.....

.....

.....

.....

.....

NOTĂ:

Fișa se completează citeț, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare și precizând detalii acolo unde sunt solicitate. Datele se introduc în Registrul Național psoriazis.

Completarea fișei se face la inițierea terapiei, la 3 luni, la evaluarea eficacității terapeutice după inițiere, la 6 luni de la inițiere și apoi la fiecare 6 luni (sau mai des în caz de necesitate).

După întreruperea terapiei este obligatorie efectuarea unor evaluări de control, la fiecare 6 luni, pentru toți pacienții care au fost supuși tratamentului cu agenți biologici timp de 2 ani. Este obligatorie păstrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete externare, fișe ambulator, rezultate analize medicale etc) la medicul curant pentru eventuale solicitări ale forurilor abilitate.

Medic curant dermatolog:

Nume.....Prenume.....

Unitatea sanitară.....

Adresa de corespondență.....

Telefon:Fax.....E-mail.....

Parafa:

Semnătura:

Declarație de consimțământ pacient adult

DECLARAȚIE DE CONSIMȚĂMÂNT INFORMAT

Subsemnatul/Subsemnata..... menționez că mi-a fost explicat pe înțelesul meu diagnosticul, planul de tratament și mi s-au comunicat informații cu privire la gravitatea bolilor, precum și posibilele reacții adverse sau implicații pe termen lung asupra stării de sănătate ale terapiilor administrate și **îmi asum și însușesc tratamentele propuse și voi respecta indicațiile date.**

Am luat la cunoștință că, pe parcursul acestui proces, va fi asigurată confidențialitatea deplină asupra datelor mele personale și medicale, eventuala prelucrare a acestora făcându-se în mod anonim. Colectarea datelor solicitate va contribui atât la îmbunătățirea îngrijirii mele medicale, cât și la ameliorarea serviciilor de sănătate asigurate tuturor pacienților.

☐ (*pentru paciente*) Declar pe proprie răspundere că la momentul inițierii terapiei nu sunt însărcinată și nu alăptez și mă oblig ca în cazul în care rămân însărcinată să anunț medicul curant dermato-venerolog.

Am înțeles informațiile prezentate și declar în deplină cunoștință de cauză că mi le însușesc în totalitate, așa cum mi-au fost explicate de domnul/doamna dr.

.....

Pacient: (completați cu MAJUSCULE)

NUMEPRENUME.....

Semnătura:

Data: __ / __ / ____

Anexa 3. Fișa de evaluare și monitorizare a pacientului pediatric (4-18 ani) cu psoriazis vulgar cronic sever în plăci aflat în tratament cu agent biologic

PACIENT

Nume

Prenume

Data nașterii:

--	--	--	--	--	--	--	--

CNP

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Adresa

.....

.....

.....

Telefon Casa de Asigurări de Sănătate

MEDIC CURANT

Nume Prenume

Unitatea sanitară

Parafa

Semnătura.....

MEDIC PEDIATRU

Nume Prenume

Unitatea sanitară

Parafa

Semnătura.....

I. CO-MORBIDITĂȚI:

Pacientul a prezentat următoarele afecțiuni (bifați varianta corespunzătoare la **fiecare rubrică**, iar dacă răspunsul este **DA**, furnizați detalii)

	DA / NU	Data diagnostic (lună/an)	Tratament actual
Infecții acute			
Infecții recidivante/persistente			
TBC – dacă nu face tratament actual, data ultimului tratament și data ultimei evaluări fiziologice			
HTA			
Boala ischemică coronariană/IM			
ICC			
Tromboflebită profundă			
AVC			
Epilepsie			
Boli demielinizante			
Astm bronșic			
BPOC			
Ulcer gastro-duodenal			
Boli hepatice			
Boli renale			
Diabet zaharat - tratament cu: dieta <input type="checkbox"/> oral <input type="checkbox"/> insulină <input type="checkbox"/>			
Ulcere trofice			
Afecțiuni sanguine – descrieți			
Reacții (boli) alergice locale <input type="checkbox"/> - generale <input type="checkbox"/>			
Reacții postperfuzionale			
Afecțiuni cutanate			
Neoplasme – descrieți localizarea			
Spitalizări			
Intervenții chirurgicale			
Alte boli semnificative			

II. DIAGNOSTIC ȘI ISTORIC PSORIAZIS

Diagnostic cert de psoriazis : anul ____ luna __

Data debutului : anul ____ luna __

La inițierea tratamentului se va anexa și buletinul de analiză histopatologic, în original sau copie autenticată prin semnătura și parafa medicului curant dermatolog.

III. TERAPII STANDARD URMATE ANTERIOR – se completează numai la inițiere, nu este necesară completarea pentru dosarul de continuare a terapiei

(În cazul modificării dozelor se trece data de incepere și de oprire pentru fiecare doză)

Medicament	Doza	Data începerii	Data întreruperii	Observații (motivul întreruperii, reacții adverse, ineficiență sau a fost bine tolerat)

IV. TERAPII STANDARD SISTEMICE ACTUALE

	Doza actuală	Din data de	
1. Methotrexat (MTX)			Puteți confirma că pacientul folosește continuu această doză de MTX ? <input type="checkbox"/> DA/NU - bifați

2. În caz de intoleranță MAJORĂ / CONFIRMATĂ (anexați documente medicale) la MTX, furnizați detalii privitor la altă terapie de fond actuală.			Puteți confirma că pacientul folosește continuu această doză de terapie de fond? DA/NU - bifați
---	--	--	--

V. ALTE TRATAMENTE ACTUALE PENTRU PSORIAZIS

Medicament	Doza	Data începerii	Data întreruperii	Observații (motivul întreruperii, reacții adverse, ineficiență sau a fost bine tolerat)

Criterii de eligibilitate pentru tratamentul cu agent biologic:

- Pacientul a urmat tratament cu methotrexat în ultimele luni cu doza demg/săptămână. Tratamentul cu methotrexat la doza mai sus menționată a determinat următoarele reacții adverse inacceptabile după săptămâni de administrare sau a fost bine tolerat.
Notă: Simptomele "dispeptice" nu vor fi menționate ca reacții adverse inacceptabile decât dacă sunt severe și nu cedează la antiemetice.

sau

- Pacientul a urmat tratament cu acitretin în ultimele luni cu doza de
Tratamentul cu acitretin la doza mai sus menționată a determinat următoarele reacții adverse inacceptabile după săptămâni de administrare sau a fost bine tolerat.

sau

3. Pacientul a efectuat.....ședințe de fototerapie în ultimele..... luni, după cum urmează
.....
Fototerapia efectuată ca mai sus a produs (sau nu) următoarele reacții adverse:
.....

VI. EVALUARE CLINICĂ

Data: __ / __ / ____

Greutate (kg) : ____

Talie (cm) : ____

	La inițierea terapiei	Precedent	Actual
Scor PASI			
Scor CDLQI (se vor anexa formularele semnate de părinți sau aparținătorilor legali)			

Semnătura părinților sau aparținătorilor legali:

Data __ / __ / ____

VII. EVALUARE PARACLINICĂ:

se vor anexa buletinele de analiză cu valabilitate de 6 luni, în original sau copie autenticată prin semnătura și parafa medicului curant dermatolog

Analiza	Data	Rezultat	Valori normale
VSH (la o oră)			
Hemograma:			
Hb			
Hematocrit			

Număr hematii			
Număr leucocite			
Număr neutrofile			
Număr bazofile			
Număr eozinofile			
Număr monocite			
Număr limfocite			
Număr trombocite			
Altele modificate			
Creatinină			
Uree			
TGO (ASAT)			
TGP (ALAT)			
GGT			
AgHBs			
Ac anti-HBs			
Ac anti-HBc (IgG)			
Ac anti HVC			
Test HIV			
Sumar de urină			
IDR la PPD (la inițierea terapiei sau la nevoie)			
Radiografie pulmonară			
Testul cutanat tuberculinic sau IGRA			
Alte date de laborator semnificative			

VIII. TRATAMENTUL BIOLOGIC PROPUȘ:

INIȚIERE ☐**Agent biologic (denumire comercială) (DCI)**

		interval	data administrării	doza	mod administrare
1	Vizită inițială	0			
2	Vizite ulterioare pentru intervalul 0-16 săptămâni				
3	Vizite ulterioare				
4	Vizite ulterioare				
5	Vizite ulterioare				
6	Vizite ulterioare				
7	Vizite ulterioare				
8	Vizite ulterioare				

CONTINUAREA TERAPIEI CU AGENT BIOLOGIC (CONTROL EFECTUAT LA INTERVAL DE 6 LUNI)**Agent biologic (denumire comercială) (DCI)**

DOZĂ de continuare

Interval de administrare

Mod de administrare

SCHIMBAREA AGENTULUI BIOLOGIC ☐

Agent biologic inefficient (denumire comercială) (DCI)

Agent biologic nou introdus (denumire comercială) (DCI)

		interval	data administrării	doza	mod administrare
1	Vizită inițială	0	0		
2	Vizite ulterioare pentru intervalul 0- 16 săptămâni				
3	Vizite ulterioare				
4	Vizite ulterioare				
5	Vizite ulterioare				
6	Vizite ulterioare				
7	Vizite ulterioare				
8	Vizite ulterioare				

IX. REACȚII ADVERSE (RA) legate de terapia PSORIAZIS (descrieți toate RA apărute de la completarea ultimei fișe de evaluare; prin RA se înțelege orice eveniment medical semnificativ, indiferent de relația de cauzalitate față de boală sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel puțin: diagnosticul, descrierea pe scurt a RA, data apariției/rezolvării, tratamentul aplicat):

.....
.....
.....
.....

X. Complanța la tratament:

Bună

☐

Necorespunzătoare

☐

În cazul în care se solicită schimbarea terapiei biologice vă rugăm să precizați motivul (ineficiență, reacții adverse):

.....
.....
.....

XI. CONCLUZII, OBSERVAȚII, RECOMANDĂRI:

.....
.....
.....

NOTĂ:

Fișa se completează citit, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare și precizând detalii acolo unde sunt solicitate. Datele se introduc în Registrul Național psoriazis.

Completarea fișei se face la inițierea terapiei, la 3 luni, la evaluarea eficacității terapeutice după inițiere, la 6 luni de la inițiere și apoi la fiecare 6 luni (sau mai des în caz de necesitate).

După întreruperea terapiei este obligatorie efectuarea unor evaluări de control, la fiecare 6 luni, pentru toți pacienții care au fost supuși tratamentului cu agenți biologici timp de 2 ani. Este obligatorie păstrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete externare, fișe ambulator, rezultate analize medicale etc) la medicul curant pentru eventuale solicitări ale forurilor abilitate.

Medic curant dermatolog:

Nume.....Prenume.....

Unitatea sanitară.....

Adresa de corespondență.....

Telefon:Fax.....E-mail.....

Parafa:

Semnătura:

Declarație de consimțământ pentru pacientul pediatric

CONSIMȚĂMÂNT PACIENT

Copilul.....,

CNP copil:

Subsemnații.....,

CNP :

CNP :

(se completează CNP-urile părinților sau aparținătorilor)

Domiciliați în str....., nr. ..., bl. ..., sc. ..., et., ap., sector.....,
localitatea....., județul....., telefon.....,
în calitate de reprezentant legal al copilului, diagnosticat cu
.....

sunt de acord să urmeze tratamentul cu

Am fost informați asupra importanței, efectelor și consecințelor administrării acestei terapii cu produse biologice.

Ne declarăm de acord cu instituirea acestui tratament precum și a tuturor examenelor clinice și de laborator necesare unei conduite terapeutice eficiente.

Ne declarăm de acord să urmeze instrucțiunile medicului curant, să răspundem la întrebări și să semnalăm în timp util orice manifestare clinică survenită pe parcursul terapiei.

☐ (pentru paciente) Declarăm pe proprie răspundere că la momentul inițierii terapiei pacienta nu este însărcinată și nu alăptează și ne obligăm ca în cazul în care rămâne însărcinată să fie anunțat medicul curant dermato-venerolog.

Medicul specialist care a recomandat tratamentul:

.....

Unitatea sanitară unde se desfășoară monitorizarea tratamentului

.....

Data

Semnătura părinților sau aparținătorilor legali

.....

.....

Semnătura pacientului (copil peste vârsta de 14 ani)

(facultativ)

.....”

PROTOCOL TERAPEUTIC PENTRU COLAGENOZELE MAJORE (LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC, SCLERODERMIE SISTEMICĂ, DERMATO/POLIMIOZITE, VASCULITE SISTEMICE)

Principii Generale:

- boli inflamatorii cronice cu afectare multisistemică;
- tratamentul cuprinde măsuri generale și terapie patogenică adaptată gravității bolii;
- opțiunea terapeutică este dictată de afectarea viscerală care va fi evaluată separat pentru fiecare dintre

Mijloace medicamentoase în funcție de tabloul clinic:

A. Afectarea cutanată:

- cortizonic topic sau intralezional;
- corticosteroizi oral cu timp de înjumătățire mediu (prednisone, metilprednisolon, triamcinolon) 0,5 mg/kg/zi prednison sau echivalenți
- antimalarice: Hidroxiclorochină (Plaquenil) 400 - 600 mg/zi, scăzând ulterior doza la jumătate;
- Dapsona 100 - 200 mg/zi pentru leziuni buloase, profunde; forme rezistente
- Thalidomida 100 - 300 mg/zi pentru afectarea cutanată refractară.

B. Afectarea articulară:

- AINS prima intenție terapeutică, de evitat inhibitorii specifici COX-2 la pacienții cu sindrom antifosfolipidic secundar;
- antimalarice: Hidroxiclorochină (Plaquenil) 200 mg/zi;
- corticosteroizi oral cu timp de înjumătățire mediu (prednisone, metilprednisolon, triamcinolon) 0,5 mg/kg/zi prednison sau echivalenți în afectarea articulară însoțită de febră.
- Methotrexate 15 - 20 mg/săpt. pentru afectarea articulară refractară la antimalarice și care necesita doze mari și susținute de cortizon.

C. Afectarea Renală, a Sistemului Nervos Central, Afectarea pulmonară și alte afectări amenințătoare de viață

- corticoterapie orală (glucocorticoizi cu T1/2 mediu) - doze mari 1 - 2 mg/kg/zi 4 - 6 săptămâni cu scăderea ulterioară a dozelor cu 10% săptămânal sau
- metilprednisolon în puls - terapie 1 g/zi per 3 zile consecutive, urmată de terapie orală;
- terapie imunosupresoare: afectare renală sau nervoasă severă, rezistență la cortizonice, corticodependență, permite reducerea dozei de cortizon la 0,5 mg/kg/zi;

- **Ciclofosfamida:
 - oral zilnic 1,5 - 2,5 mg/kg/zi sau
 - puls - terapie 10 - 15 mg/kg/zi repetat lunar timp de 6 luni, apoi la fiecare 2 luni pentru 3 administrări, apoi la fiecare 3 luni pentru 4 doze (permite evitarea recidivelor),
 - hidratare adecvată, agenți uroprotectori (Mesna),
 - urmărirea efectelor secundare: toxicitate medulară (hemograma), cistită hemoragică, intoleranță digestivă, alopecie, fibroză pulmonară.
 - **Azathioprina (Imuran):
 - administrată "de novo" sau mai ales după Ciclofosfamidă ca terapie de întreținere
 - doza de 1 - 2,5 mg/kg/zi,
 - mai puține efecte secundare;
 - Ciclosporina:
 - în special pentru nefrita membranoasă, cu necesar mare de corticosteroizi
 - efecte adverse hipertensiune arterială, nefrotoxicitate, parestezii;
 - Alte imunosupresoare:
 - Micofenolat mofetil - eficacitate comparabilă cu ciclofosfamida, dar toxicitate inferioară acesteia la pacienți care nu pot urma terapia cu ciclofosfamidă datorită intoleranței
 - Methotrexat: pentru afectarea articulară, cutanată sau afectare viscerală (pulmonară, pericardică, cardiacă cu forme ușoare de boală (NU afectare organică severă).
 - Leflunomide 20 mg/zi în afectarea articulară refractară
- D. Afectarea viscerală de tipul serozitei (pleurezie, pericardită, peritonită), vasculită, pneumonită acută, miozită, anemie hemolitică autoimună, trombocitopenie autoimună etc.:
- corticoterapie orală doze medii - mari 0,5 - 1 mg/kg/zi, cu reducerea ulterioară a dozelor,
 - metilprednisolon în puls - terapie 1 g/zi per 3 zile consecutive, urmată de terapie orală
 - Azathioprina (Imuran) pentru efect "economizator" de cortizon
 - administrată "de novo" sau după sau asociat corticoterapiei, de întreținere
 - doza de 1 - 2,5 mg/kg/zi,
- E. Trombocitopenia autoimună severă ($< 30000/\text{mm}^3$):
- corticoterapie,
 - Danazol (400 - 800 mg/zi)
 - imunosupresoare: Azathioprină 1 - 2,5 mg/kg/zi, Ciclosporina
 - Imunoglobuline intravenos 400 mg/kg/zi 5 zile consecutive (eficiență și în nefrita lupică).

F. Terapii adjuvante:

- hormonală: Danazol, Dehydroepiandrosteron, Tamoxifen, Bromocriptină;
- anticoagulantă: în sindromul antifosfolipidic secundar - anticoagulante orale cu menținerea unui I.N.R. 2-3;
 - prevenirea osteoporozei: calciu 1000 mg/zi, vitamina D 800 UI/zi, bisfosfonați dacă doza de cortizon > 10 - 20 mg/zi minim 3 luni;
 - controlul T.A. (țintă 130/80), limitarea proteinuriei (Inhibitori de Enzimă de Conversie);
 - prevenirea aterosclerozei: statine.

DCI: PEMETREXEDUM

I. Definiția afecțiunii: Mezoteliom pleural malign

PEMETREXED în asociere cu saruri de platina (cisplatin/carboplatin) este indicat în tratamentul pacienților cu mezoteliom pleural malign nerezecabil la care nu s-a administrat anterior chimioterapie.

II. Stadializarea afecțiunii: mezoteliom pleural malign nerezecabil

III. Criterii de includere:

- Mezoteliom Pleural Malign documentat citologic/histopatologic, nerezecabil
- la care nu s-a administrat anterior chimioterapie
- vârsta > 18 ani

IV. Tratament și mod de administrare

- Schema terapeutică recomandată: PEMETREXED + sare de platina (cisplatin/carboplatin), tratament de primă linie
- Doza recomandată de PEMETREXED este 500 mg/m² (aria suprafeței corporale), administrată ca perfuzie intravenoasă în decurs de 10 minute în prima zi a fiecărei cure de 21 zile.
- Doza de saruri de platina se va administra conform rcp-ului produsului utilizat.

Premedicația necesară – conform RCP

Pentru a scădea toxicitatea, pacienților tratați cu pemetrexed trebuie să li se administreze și suplimentare vitaminică. Pacienții trebuie să primească zilnic, pe cale orală, acid folic sau un produs cu multivitamine care să conțină acid folic (350 - 1000 micrograme). În cele șapte zile anterioare primei doze de pemetrexed trebuie administrate cel puțin cinci doze de acid folic, iar administrarea trebuie să continue pe întregul parcurs al terapiei și timp de 21 zile după ultima doză de pemetrexed. Pacienților trebuie, de asemenea, să li se administreze o doză intramusculară de vitamină B12 (1000 micrograme) în săptămâna anterioară primei doze de pemetrexed și o dată la fiecare trei cicluri după aceasta. Următoarele injecții de vitamină B12 se pot administra în aceeași zi cu pemetrexed.

V. Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

- Alăptarea trebuie întreruptă în cursul terapiei cu pemetrexed.
- Vaccinarea concomitentă cu vaccin împotriva febrei galbene.

VI. Monitorizarea tratamentului:

- Înaintea fiecărei administrări a chimioterapiei se monitorizează: hemogramă completă, incluzând formula leucocitară (FL) și numărătoarea trombocitelor, se vor efectua teste biochimice sanguine pentru evaluarea funcției renale și hepatice.

- Înainte de începerea fiecărui ciclu al chimioterapiei, pacienții trebuie să îndeplinească următoarele cerințe: numărul absolut de neutrofile (NAN) trebuie să fie ≥ 1500 celule/mm³, iar trombocitele trebuie să fie ≥ 100000 celule/mm³.

- Clearance-ul creatininei trebuie să fie ≥ 45 ml/min.

- Bilirubina totală trebuie să fie $\leq 1,5$ ori limita superioară a valorii normale. Fosfataza alcalină (FA), aspartat amino-transferaza (ASAT sau SGOT) și alanin aminotransferaza (ALAT sau SGPT) trebuie să fie ≤ 3 ori limita superioară a valorii normale. Fosfataza alcalină, ASAT și ALAT ≤ 5 ori limita superioară a valorii normale sunt acceptabile dacă există diseminare hepatică.

Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistic, iar în caz de progresie a bolii se întrerupe tratamentul.

Ajustari ale dozei – conform RCP

VII. Prescriptori: medici specialiști în Oncologie Medicală

I. Definiția afecțiunii: Cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici.

PEMETREXED în asociere cu saruri de platina este indicat ca tratament de primă linie al cancerului pulmonar altul decât cel cu celule mici local avansat sau metastatic având o altă histologie decât cea cu celule predominant scuamoase.

PEMETREXED este indicat ca monoterapie în tratamentul de linia a doua la pacienți cu cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici, local avansat sau metastatic, având o altă histologie decât cea cu celule predominant scuamoase.

PEMETREXED este indicat ca monoterapie în tratamentul de întreținere în cazul cancerului pulmonar local avansat sau metastatic, altul decât cel cu celule mici, având o altă histologie decât cea cu celule predominant scuamoase la pacienți a căror boală nu a progresat imediat după chimioterapia pe bază de platină.

II. Stadializarea afecțiunii: NSCLC avansat sau metastatic

III. Criterii de includere:

- NSCLC documentat citologic/histopatologic ca fiind non-scuamos
- la care s-a administrat/sau nu anterior chimioterapie în funcție de linia terapeutică în care se administrează (linia I/II de tratament)
- Ca tratament de întreținere la pacienții cu răspuns favorabil la chimioterapia de inducție
- vârsta > 18 ani

IV. Tratament și mod de administrare

A. tratament de primă linie/linia II-a

Schema terapeutică recomandată: PEMETREXED + cisplatin/carboplatin

Doza recomandată de PEMETREXED este 500 mg/m² (aria suprafeței corporale), administrată ca perfuzie intravenoasă în decurs de 10 minute în prima zi a fiecărei cure de 21 zile.

B. monoterapie

Doza recomandată de PEMETREXED este 500 mg/m² (aria suprafeței corporale), administrată ca perfuzie intravenoasă în decurs de 10 minute în prima zi a fiecărei cure de 21 zile.

Pentru a scădea toxicitatea, pacienților tratați cu pemetrexed atât în prima linie cât și în monoterapie în linia II-a și întreținere trebuie să li se administreze și suplimentare vitaminică. Pacienții trebuie să primească zilnic, pe cale orală, acid folic sau un produs cu multivitamine care să conțină acid folic (350 - 1000 micrograme). În cele șapte zile anterioare primei doze de pemetrexed trebuie administrate cel puțin cinci doze de acid folic, iar administrarea trebuie să continue pe întregul parcurs al terapiei și timp de 21 zile după ultima doză de pemetrexed. Pacienților trebuie, de asemenea, să li se administreze o doză intramusculară de vitamină B12 (1000 micrograme) în săptămâna anterioară primei doze de pemetrexed și o dată la fiecare trei cicluri după aceasta.

Următoarele injecții de vitamină B12 se pot administra în aceeași zi cu pemetrexed.

V. Criterii de excludere din tratament

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Alăptarea
- Vaccinarea concomitentă cu vaccin împotriva febrei galbene.

- pentru orice tip de toxicitate hematologică sau nehematologică de grad 3 sau 4, după 2 scăderi succesive ale dozelor

- neurotoxicitate de grad 3 sau 4.

- progresie a bolii

VI. Monitorizarea tratamentului:

- Înaintea fiecărei administrări a chimioterapiei se monitorizează: hemogramă completă, incluzând formula leucocitară (FL) și numărătoarea trombocitelor, se vor efectua teste biochimice sanguine pentru evaluarea funcției renale și hepatice.

- Înainte de începerea fiecărui ciclu al chimioterapiei, pacienții trebuie să îndeplinească următoarele cerințe: numărul absolut de neutrofile (NAN) trebuie să fie ≥ 1500 celule/mm³, iar trombocitele trebuie să fie ≥ 100000 celule/mm³.

- Clearance-ul creatininei trebuie să fie ≥ 45 ml/min.

- Bilirubina totală trebuie să fie $\leq 1,5$ ori limita superioară a valorii normale. Fosfataza alcalină (FA), aspartat amino-transferaza (ASAT sau SGOT) și alanin amino-transferaza (ALAT sau SGPT) trebuie să fie ≤ 3 ori limita superioară a valorii normale. Fosfataza alcalină, ASAT și ALAT ≤ 5 ori limita superioară a valorii normale sunt acceptabile dacă există diseminare hepatică.

- Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice, iar în caz de progresie a bolii se întrerupe tratamentul.

VII. Prescriptori: medici specialiști în Oncologie Medicală.

DCI: TRIPTORELINUM

A. PUBERTATE PRECOCE

Pubertatea precocă se definește prin apariția semnelor de dezvoltare pubertară la o vârstă mai mică cu 2 DS decât vârsta medie de intrare în pubertate; semnele clinice sugestive pentru debutul pubertar sunt: stadiul B2 (Tanner) la fete, stadiul G2 (testiculi cu dimensiuni mai mari de 2,5 cm diametru longitudinal) la băieți și/sau apariția pilozității puboaxilare P2 la ambele sexe.

Deși la o privire superficială instalarea precocă a pubertății nu pare a avea impacte majore asupra stării de sănătate, instalarea precocă a pubertății se asociază cu o talie finală adultă mică, cu un impact psihologic negativ asupra fetițelor menstruate la vârste mici și, se pare, cu un risc mai mare de dezvoltare a neoplasmului mamar.

Pubertatea precocă se însoțește de o accelerare a vitezei de creștere (caracteristică pubertară), dar de închiderea prematură a cartilajelor de creștere, astfel încât talia adultă finală va fi mai mică decât talia țintă genetic. O serie de studii observaționale au descris o talie medie de 152 cm în cazul fetelor și de 156 cm în cazul băieților cu pubertate precocă, ceea ce corespunde unei diferențe de înălțime față de media populațională de 10 cm în cazul sexului feminin și de 20 cm în cazul sexului masculin (Bar și colab. 1995, Kauli și colab., 1997).

Pubertatea precocă adevărată se definește ca fiind apariția semnelor de dezvoltare pubertară ca urmare a activării gonadostatului hipotalamic, cu creșterea eliberării pulsatile de GnRH ("gonadotropin releasing hormon") și consecutiv creșterea secreției de LH și FSH.

La sexul feminin cea mai frecventă este **pubertatea precocă adevărată idiopatică**, a cărei etiologie este necunoscută; în cazul băieților pubertatea precocă adevărată se datorează mai ales unor cauze tumorale hipotalamo-hipofizare.

Tratamentul de elecție al pubertății precocă adevărate este cu superagoniști de GnRH, care determină scăderea eliberării pulsatile hipofizare de LH și FSH prin desensibilizarea receptorilor hipofizari pentru GnRH.

Tratamentul se adresează îndeosebi pubertății precocă adevărate idiopatice, dar și pubertății precocă adevărate secundare pseudopubertății precocă din sindroamele adrenogenitale congenitale. De asemeni se adresează și pubertății precocă datorate hamatomului de tuber cinereum (anomalie congenitală SNC), precum și pubertăților precocă determinate de cauze organice cerebrale, numai dacă după rezolvarea etiologică procesul de maturizare precocă persistă.

Eficiența tratamentului asupra vitezei de creștere, a maturizării osoase (apreciate prin radiografia de carp mână nondominantă) și asupra taliei finale este cu atât mai mare cu cât tratamentul este inițiat mai rapid.

I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU TRIPTORELIN

1. Categoriile de pacienți eligibili pentru tratamentul cu triptorelin

A. Pacientul prezintă diagnostic clinic și paraclinic de pubertate precoce adevărată idiopatică stabilit astfel:

1. Criterii clinice:

- vârsta mai mică de 8 ani la sexul feminin și 9 ani la sexul masculin;
- pubertatea precoce idiopatică centrală cu debut de graniță (vârsta 8 - 9 ani la sexul feminin și respectiv 9 - 10 ani la sexul masculin) beneficiază de tratament dacă au vârsta osoasă ≤ 12 ani și talia adultă predictată < 2 DS față de talia lor țintă genetic, cu avizul comisiei de experți;
- accelerarea vitezei de creștere (> 6 cm/an) remarcată de părinți sau de medicul pediatru ori medicul de familie;
- progresia rapidă (în mai puțin de 6 luni) de la un stadiu pubertar la altul;
- apariția semnelor clinice de debut pubertar: telarha la sexul feminin/creșterea dimensiunilor testiculilor (diametru longitudinal peste 2,5 cm sau volum testicular peste 3 - 4 ml)/adrenarha la ambele sexe;
- talie superioară vârstei cronologice.

2. Criterii paraclinice:

- vârsta osoasă superioară vârstei cronologice cu minim 1 an;
- test la superagonist de GnRH solubil (triptorelin solubil) sugestiv pentru un debut pubertar adevărat (LH la 4 ore de la administrare triptorelin solubil $100 \mu\text{g}/\text{m}^2\text{sc} \geq 5 \pm 0,5$ mUI/ml, E2 la 24 ore de la administrarea triptorelin solubil $\geq 70 \pm 10$ pg/ml)
- volum uterin apreciat prin ecografia utero-ovariană $\geq 1,8$ ml și/sau identificarea ecografică a endometrului diferențiat;
- aspect al ovarelor la ecografia utero-ovariană sugestiv pentru debutul pubertar (ovare simetrice, volum mediu ovarian $\geq 1,9$ ml și aspect multifolicular al ovarelor);
- dacă determinările serice hormonale bazale evidențiază **LH ≥ 1 mUI/ml** și/sau **estradiol ≥ 30 pg/ml*** nu se mai impune efectuarea testului la triptorelin solubil (* o valoare a estradiolului ≥ 30 pg/ml cu valori supresate ale gonadotropilor sugerează pubertate precoce periferică care se va evalua suplimentar și care nu beneficiază per primam de terapie cu superagoniști de GnRH).

N.B. Dintre criteriile paraclinice cea mai mare pondere diagnostică o are profilul hormonal.

B. Sunt excluși de la tratamentul cu triptorelin pacienții care prezintă pubertate precoce adevărată de cauză tumorală, înainte de rezolvarea etiologică sau pacienții cu pseudopubertate precoce; fac excepție pacienții care dezvoltă pubertate precoce adevărată secundar activității gonadice independente, caz în care se va asocia terapia cu triptorelin la terapia specifică a pseudopubertății precoce adevărate. De asemenea se exclud pacienții a căror vârstă osoasă depășește 12,5 - 13 ani la momentul diagnosticării.

2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu triptorelin (evaluări nu mai vechi de 3 luni):

Caracteristici clinice de pubertate precoce, certificate de:

- a. vârsta osoasă superioară vârstei cronologice cu minim 1 an
- b. niveluri plasmatice crescute de LH, FSH, estradiol/testosteron plasmatic bazal sau după stimulare cu Triptorelin solubil
- c. aspect ecografic pelvin sugestiv pentru debutul pubertar (sex feminin).

3. Evaluări complementare (nu mai vechi de 6 luni) obligatoriu prezente în dosarul pacientului pentru inițierea tratamentului cu triptorelin:

- Biochimie generală: glicemie, transaminaze, uree, creatinină
- Dozări hormonale: explorarea funcției tiroidiene, suprarenale sau hipofizare atunci când contextul clinic o impune
- Imagistică computer-tomografică sau RMN a regiunii hipotalamo-hipofizare, epifizare, cerebrale.

II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROTOCOLUL DE TRATAMENT CU TRIPTORELIN LA PACIENȚII CU PUBERTATE PRECOCE ADEVĂRATĂ

Pacienții eligibili vor fi prioritizați în funcție de

A. Criterii clinice:

- vârstă - cu cât vârsta este mai mică și tratamentul este mai precoce, cu atât eficiența este mai mare, câștigul taliei finale fiind mai important;
- gradul de progresie a maturizării - se vor trata de elecție copiii care trec dintr-un stadiu pubertar în următorul în mai puțin de 3 luni;
- gradul dezvoltării pubertare Tanner;
- talia estimată - cu cât aceasta este mai redusă, indicația de tratament este mai puternică.

B. Criterii paraclinice:

- nivele de FSH, LH estradiol plasmatic/testosteron plasmatic **bazale** sugestive pentru debut pubertar sau răspuns amplu la teste de stimulare cu triptorelin solubil;
- diferențierea endometrului la ecografia utero-ovariană
- avans rapid al vârstei osoase.

III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI CU PUBERTATE PRECOCE ADEVĂRATĂ ÎN TRATAMENT CU TRIPTORELIN

Terapia cu Triptorelin se administrează pacienților care îndeplinesc criteriile de includere în Protocolul terapeutic cu Triptorelin.

Administrarea se va face în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze aparținătorii asupra eficacității, a reacțiilor adverse și a vizitelor periodice pentru administrarea și monitorizarea tratamentului. Tratamentul se inițiază și se controlează doar în centrele specializate în tratarea și monitorizarea acestei afecțiuni.

Preparatul se va administra intramuscular profund la intervale de 26 - 28 zile în dozele menționate în prospect (medicul evaluator va dispune manipularea dozelor nu doar în funcție de greutate, ci și de supresibilitatea axului gonadotrop-gonadal).

IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENȚILOR DIN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU TRIPTORELIN

Evaluările și reevaluările pentru monitorizarea pacienților vor fi efectuate de un **medic în specialitatea endocrinologie dintr-o unitate sanitară cu paturi** numit mai jos **medic evaluator**.

1. Perioadele de timp la care se face evaluarea (monitorizarea sub tratament):

La interval de 6 luni

2. Criterii de eficacitate terapeutică

A. Criterii de control terapeutic optim:

—
|?| Simptomatologie și semne clinice controlate: încetinirea vitezei de

|_| creștere, stagnarea sau chiar regresia semnelor pubertare

—

|?| Încetinirea procesului de maturizare osoasă

|_|

|?| LH și estradiol/testosteron plasmatic bazale în limite prepubertare

|_|

|?| Aspect involuat la ecografia utero-ovariană

|_|

|?| Îmbunătățirea prognosticului de creștere

|_|

B. Criterii de control terapeutic satisfăcător:

|?| Simptomatologie și semne clinice controlate

|_|

|?| LH, FSH și estradiol/testosteron plasmatic bazale - valori prepubertare

|_|

|?| Aspect involuat la ecografia utero-ovariană

|_|

|?| Menținerea prognosticului de creștere nefavorabil

|_|

3. Criterii de ineficiență terapeutică (necesită reevaluarea frecvenței de administrare):

|?| Simptomatologie evolutivă

|_|

|?| Avansarea vârstei osoase

|_|

|?| Valori ale FSH, LH și estradiol/testosteron plasmatic în limite pubertare

|_|

|?| Prognostic de creștere nefavorabil

|_|

4. Procedura de monitorizare a terapiei:

a) Inițierea terapiei cu triptorelin se va face pentru 6 luni de tratament.

b) După 6 luni pacientul revine la evaluator pentru aprecierea eficacității și monitorizare și ciclul se repetă.

c) Dacă medicul evaluator constată apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu triptorelin sau lipsa de complianță a pacientului la terapie/monitorizare va decide întreruperea terapiei. Decizia de întrerupere a terapiei va fi adusă și la cunoștința medicilor care au continuat prescrierea, după caz.”

5. Evaluarea rezultatului terapeutic la 6 luni și decizia de a continua sau opri acest tratament se va face cu ajutorul parametrilor de evaluare obligatorii. Reavizarea terapiei pentru următoarele 6 luni se va face în condițiile criteriilor de eficacitate terapeutică A sau B.

V. CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) A TRATAMENTULUI CU TRIPTORELIN AL PACIENȚILOR CU PUBERTATE PRECOCE (este suficient un singur criteriu)

- Pacienți care nu întrunesc criteriile de eficacitate terapeutică A sau B;
- Apariția reacțiilor adverse severe sau a contraindicațiilor la tratamentul cu triptorelin documentate;
- Complianța scăzută la tratament și monitorizare;
- Atingerea unei vârste apropiate de vârsta medie la care se produce un debut pubertar normal.

N.B.: Întreruperea terapiei cu Triptorelin înainte de atingerea vârstei osoase de parametri pubertari (12 ani) atrage după sine evoluția rapidă spre sudarea cartilajelor de creștere cu pierderi semnificative ale taliei finale.

Prescriptori

Inițierea tratamentului se face de către medicii din specialitatea endocrinologie; continuarea terapiei se poate face și de către medicul de familie, în dozele și durata indicată de specialist în scrisoarea medicală și avizul casei de asigurări de sănătate.

B. ENDOMETRIOZA

Endometrioza se definește prin prezența unui țesut asemănător endometrului (mucoasei uterine) în afara localizării sale normale, cel mai adesea în trompele uterine, ovare sau la nivelul țesuturilor pelvine.

Endometrioza afectează cu precădere femeile cu vârste între 25 și 40 ani și reprezintă una dintre cele mai frecvente cauze ale infertilității (30 - 40% dintre pacientele cu endometrioza sunt sterile).

Endometrioza poate fi clasificată în funcție de severitate, în mai multe stadii (conform American Fertility Society AFS):

Stadiul I - Endometrioza minoră
Stadiul II - Endometrioza ușoară
Stadiul III - Endometrioza moderată
Stadiul IV - Endometrioza severă

Tratamentul medical al endometriozei se poate realiza cu analogi agoniști de GnRH, de tipul triptorelinei, care determină stoparea eliberării pulsatile a FSH și LH prin desensibilizarea receptorilor hipofizari pentru GnRH și intrarea în repaus a țesutului endometrioic.

I. Criterii de includere în tratamentul cu triptorelină

Criterii clinice

În timpul menstruației:

- flux menstrual abundent (menoragie)
- menstruație care durează mai mult de 8 zile
- menstruație precoce (înainte de 11 ani)
- dismenoree (menstruație dureroasă) - durerea survine în general în a doua zi a menstruației, apoi se agravează în mod progresiv. Crampele menstruale pot începe înainte de menstruație, persistă mai multe zile și pot fi asociate cu dureri de spate sau cu dureri abdominale.

Alte simptome survin mai rar și apar de obicei **în preajma ovulației** (uneori fără nici o legătură cu ciclul menstrual):

- sângerări în afara menstruației
- dureri declanșate de schimbare poziției
- dureri alte membrilor inferioare sau la nivelul vezicii
- dureri în timpul actului sexual (dispareunie)
- probleme urinare
- (uneori) sânge în urină sau scaun

Apariția durerilor, repetabilitatea și caracterul lor progresiv sunt indicii ce pot duce spre diagnosticul de endometrioză.

Criterii paraclinice

Laparoscopie cu puncție biopsie - prezența leziunilor endometriale diagnosticate laparoscopic, (protocol operator) și/sau histopatologic.

II. Schema de tratament cu triptorelină

Doza recomandată este de 3,75 mg triptorelin i.m. la fiecare 4 săptămâni (28 de zile), numai după o atentă pregătire a injecției, fără nici o pierdere de lichid

(efectuat strict conform modului de administrare). Tratatamentul trebuie să înceapă în primele 5 zile ale ciclului.

Durata tratamentului: aceasta depinde de gravitatea inițială a endometriozei și de evoluția sub tratament a manifestărilor sale clinice (funcționale și anatomice). În mod normal, endometrioza ar trebui tratată timp de cel puțin 4 luni și cel mult 6 luni. Nu este indicat să se înceapă un al doilea tratament cu triptorelin sau cu alți analogi GNRH. Dacă medicul curant constată apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu triptorelină sau lipsa de complianță a pacienților la terapie, va decide întreruperea terapiei.

Prescriptori

Medici din specialitatea obstetrică ginecologie.

C. CANCER DE PROSTATĂ

Indicație:

Cancer de prostată hormonodependent avansat local (echivalent stadiului T3 - T4) sau metastatic (echivalent stadiului M1).

I. Criterii de includere în tratamentul cu triptorelină:

1. Categoriile de pacienți eligibili pentru tratament:

- Pacientul prezintă diagnostic clinic și paraclinic de carcinom de prostată avansat local sau metastatic.

2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru includerea pacienților în tratament cu triptorelină:

- buletin histopatologic
- examene imagistice necesare pentru stadializarea bolii (CT sau ultrasonografie prostatică; scintigrafie sau CT osos)
- PSA
- Hemoleucogramă
- Biochimie: ALAT, ASAT, fosfatază alcalină, uree, creatinină, glicemie.

II. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

Reevaluările pentru monitorizarea pacienților din programul terapeutic cu triptorelină vor fi efectuate de un medic specialist oncologie medicală.

Perioadele de timp la care se face evaluarea: 1 an

Criterii de eficacitate terapeutică:

- ameliorarea simptomatologiei clinice;
- scăderea PSA-ului și Testosteronului la nivelul de castrare ($T < 5 \text{ ng/ml}$);
- examene imagistice de reevaluare;
- hemoleucograma;
- Biochimie: TGO, TGP, ALP, uree, creatinină, glicemie.

III. Schema terapeutică a pacientului cu carcinom de prostată în tratamentul cu triptorelin

Terapia cu triptorelin se administrează pacienților care îndeplinesc criteriile de includere în prezentul protocol.

Administrarea se va face în exclusivitate de către personalul medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare.

Preparatul se va administra intramuscular (i.m.) profund.

Pot fi folosite 2 scheme terapeutice:

- 3,75 mg triptorelin i.m. care se repetă la fiecare 4 săptămâni (28 de zile).
- 11,25 mg triptorelin i.m. care se repetă la fiecare 3 luni (90 de zile).

IV. Criterii de excludere din tratamentul cu triptorelină

- Reacții adverse grave;
- Lipsa eficacității clinice și paraclinice.

V. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu se recomandă asocierea cu medicamente care cresc concentrația plasmatică a prolactinei, pentru că acestea reduc numărul de receptori GNRH din hipofiză.

VI. Reacții adverse în cancerul de prostată

La începutul tratamentului

Simptome urinare, dureri osoase de origine metastatică, senzație de slăbiciune sau parestezii la nivelul picioarelor ca urmare a compresiei medulare date de metastaze pot fi exacerbate când testosteronul plasmatic este crescut tranzitor la începutul tratamentului. Astfel de manifestări sunt de obicei tranzitorii, dispărând în 1 - 2 săptămâni.

În timpul tratamentului

Cele mai frecvent raportate reacții adverse (înroșirea feței cu senzație de căldură, scăderea libidoului, impotență sexuală) sunt legate de scăderea concentrațiilor plasmatică de testosteron ca urmare a acțiunii farmacologice a substanței active și sunt similare cu cele observate la alți analogi de GNRH.

VII. Supradozaj

Nu au fost raportate cazuri de supradozaj la om. Datele din studiile la animale nu au demonstrat alte efecte decât cele asupra hormonilor sexuali și aparatului reproducător. În cazul supradozajului este necesar tratament simptomatic.

VIII. Medici prescriptori: inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală sau oncologie - radioterapie, după caz. Continuarea tratamentului se face de către medicul din specialitatea oncologie/oncologie - radioterapie sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

DCI: FLUDARABINUM

Protocol terapeutic de Tratament cu fludarabină (Fludara(R))

I. Definiția afecțiunii

Leucemia limfatică cronică cu celule B este o boală primitivă a țesutului limfatic caracterizată prin proliferarea malignă și acumularea unei clone de limfocite mici, imunologic incompetente.

Prevalența bolii este de aproximativ 70.000 cu circa 10.000 noi cazuri pe an*2). Până de curând rapoartele estimau la numai 10 - 15% procentul de pacienți afectați cu vârsta sub 50 de ani*3) în timp ce ultimele statistici prezentată ESMO arată o creștere îngrijorătoare a raportului de pacienți tineri afectați, cu aproape o treime din pacienții cu LLC-B având vârsta de sub 55 ani*1).

II. Stadializarea afecțiunii

Supraviețuirea medie din momentul diagnosticului variază între 2 și > 10 ani în funcție de stadiul inițial al bolii. Sunt utilizate două sisteme de stadializare clinică, Binet și Rai (tabel 1):

Tabel 1. Stadializare și prognostic LLC

		Frecvență (%)	Supraviețuire medie
Stadializare Binet:			
A		63	> 10 ani
B		30	5 ani
C		7	1,53 ani
Stadializare Rai:			
0	Scăzut	30	> 10 ani
I	Intermediar	60	7 ani
II			
III	Înalt	10	1,5 ani
IV			

III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

Fludara(R) este utilizată, în monoterapie sau asociere, pentru:

- tratamentul inițial al LLC sau
- la pacienții cu LLC care nu a răspuns sau care a progresat în timpul sau după tratamentul standard cu cel puțin un agent alkilant.
- tratamentul limfoamelor non-Hodgkin de grad inferior (Lg-NHL).
 - tratamentul leucemiei acute mieloblastice, alături de G-CSF, Citarabine, Prednisolon, Idarubicin (protocol FLAG).

• Tratamentul de primă linie:

• LLC (Leucemia limfocitară cronică):

- În monoterapie sau combinații cu ciclofosfamida
- Pentru obținerea unor rate de remisie înalte și de calitate superioară la combinația FC (Fludara + Ciclofosfamidă) se poate asocia un anticorp monoclonal (Alemtuzumab)
- La pacienții cu co-morbidități care pot limita opțiunile terapeutice (particular, insuficiența renală) se poate administra Fludarabină în doză redusă

• LNH-Ig (Limfoame non-Hodgkin indolente):

- în majoritatea cazurilor, terapie combinată: FC, FM, FCM
- în combinații cu Rituximab (RFCM) la pacienții cu LNH-Ig stadiile III - IV, pentru obținerea remisiunii complete și a unei lungi perioade fără progresia bolii

• LAM - protocol FLAG (Leucemie Acută Mieloblastică)

• Tratamentul de a doua linie:

• LLC:

- Se poate repeta tratamentul inițial la pacienții care au recăzut după > 12 luni de la terapia anterioară
- La pacienții refractari sau care recad după terapii care conțin Fludarabină se recomandă combinații care conțin Fludarabină (FC, FCM) ± anticorpi monoclonali (FA)

• LNH-Ig:

- La pacienții cu NHL-Ig care nu au răspuns sau care au progresat în timpul sau după administrarea schemei terapeutice standard cu cel puțin un agent alkilant.

• **LAM - protocol FLAG (Leucemie Acută Mieloblastică)**

IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Conform rezumatului caracteristicilor produsului, doza recomandată este de:

- 25 mg/m² administrată iv, zilnic timp de 5 zile consecutive, la fiecare 28 de zile.
- 40 mg/m² administrată oral, zilnic timp de 5 zile consecutive, la fiecare 28 de zile.
- În condiții speciale (regimuri terapeutice combinate sau co-morbidități severe), Fludara(R) poate fi utilizată în doză redusă.
- Pentru pacienții cu LLC de obicei cel mai bun răspuns terapeutic se obține, de regulă, după **6 cicluri** de tratament.
- Pentru pacienții cu LNH-Ig, Fludara(R) se administrează până la obținerea răspunsului terapeutic adecvat (remisiune completă sau parțială). După obținerea răspunsului terapeutic adecvat, trebuie luate în considerare încă două cicluri de tratament. În studiile clinice, majoritatea pacienților au primit **8 cicluri** de tratament.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

- Examen clinic (limfadenopatie, hepato-splenomegalie)

Evaluarea răspunsului include:

- Hemoleucograma
- Radiografie toracică și ecografie abdominală sau CT
- Biopsie medulară (numai la pacienții cu remisiune completă hematologică)*1).

VI. Criterii de excludere din tratament:

• **Reacții adverse:**

- i. hipersensibilitate la fludarabină sau la oricare din excipienții produsului

- **Co-morbidități**

- i. la pacienți cu insuficiență renală cu un clearance al creatininei < 30 ml/min
- ii. anemie hemolitică decompensată

- **Non-responder**

- i. Progresia bolii

VII. Reluare tratament (condiții)

- Monoterapie sau asociere la pacienții care au suferit recăderea bolii după tratamentul anterior cu excepția pacienților:
 - la care durata răspunsului după terapia cu fludarabină este mai mică de 6 luni sau
 - la care terapia cu fludarabină reprezintă o contraindicație (se utilizează terapia pe bază de alemtuzumab).

VIII. Prescriptori

Inițierea se face de către medicii din specialitățile hematologie sau oncologie medicală, după caz. Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați doar pentru formele cu administrare orală.

DCI: INTERFERONUM ALFA 2A

A. DEFINIȚIA AFECȚIUNII

- Leucemia cu celule păroase

I. CRITERII DE INCLUDERE:

- Leucemia cu celule paroase.

II. TRATAMENT (doze, condițiile de scadere a dozelor, perioada de tratament):

- Tratament inițial.
 - o **3 milioane U.I. zilnic**, administrate **subcutanat**, timp de **16 - 24 săptămâni**.
 - o În cazul apariției **intoleranței**, fie **se reduce doza zilnică** la 1,5 milioane U.I., fie se injectează 3 milioane U.I. de trei ori pe săptămână, fie se reduc atât doza cât și **frecvența administrării**. (1,5 milioane U.I. de 3 ori pe săptămână).
- Tratament de întreținere.
 - o **3 milioane U.I., de trei ori pe săptămână injectate subcutanat.**
 - o În caz de **intoleranță**, se va **reduce doza** la 1,5 milioane U.I. de trei ori pe săptămână.
- Durata tratamentului.
 - o Tratamentul trebuie efectuat aproximativ **șase luni**, după care medicul va **aprecia** dacă pacientul a **răspuns** favorabil, deci se continuă tratamentul, sau dacă nu a răspuns la terapie, situație în care tratamentul se întrerupe.
 - o Unii pacienți au fost tratați până la 20 de luni, fără întrerupere.
 - o Durata optimă de tratament cu Interferon alfa 2a , în cazul leucemiei cu celule păroase, nu a fost încă determinată.

III. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate):

- Este necesară efectuarea de **examene hematologice complete** **atât la începutul, cât și în cursul terapiei** cu Interferon alfa 2a .
- O **atenție deosebită** trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienții cu **depresie medulară severă**, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.
- Este recomandată **supravegherea periodică neuropsihiatrică** a pacienților.

- Tratamentul cu Interferon alfa 2a produce rareori **hiperglicemie** și se va controla periodic **glicemia**. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară **reevaluarea tratamentului antidiabetic**.

IV.CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

- **hipersensibilitate** în antecedente la interferon alfa-2a recombinant sau la oricare dintre componentele preparatului;
- **afectare severă cardiacă** sau **boli cardiace în antecedente**; nu au fost observate efecte cardiotoxice directe, dar există probabilitatea ca anumite simptome acute, (de exemplu febră, frisoane), asociate în mod frecvent administrării de Interferon alfa 2a , să **exacerbeze afecțiuni cardiace preexistente**;
- **disfuncție severă renală, hepatică** sau a **măduvei hematopoietice**;
- **epilepsie** și/sau alte **disfuncții ale sistemului nervos central**;
- **hepatită cronică decompensată** sau **ciroză hepatică severă**;
- **hepatită cronică care este sau a fost tratată recent cu agenți imunosupresori**, cu excepția tratamentului de scurtă durată cu glucocorticoizi;
- **leucemie mieloidă cronică** la bolnavi, **la care este planificat sau posibil în viitorul apropiat un transplant alogen de măduvă osoasă**.
- **Reacții adverse**:
 - o Majoritatea pacienților au prezentat **simptome pseudo-gripale**, ca astenie, febră, frisoane, scăderea apetitului, dureri musculare, cefalee, artralgii și transpirație.
 - o Aceste efecte adverse acute pot fi de obicei **reduse sau eliminate** prin **administrarea simultană de paracetamol** și tind să se diminueze la continuarea terapiei sau la reducerea dozei. Uneori, continuarea tratamentului poate fi însoțită de slăbiciune, stare de oboseală.
 - o Aproximativ două treimi din bolnavii canceroși au acuzat **anorexie**, iar o jumătate, **greață**. Voma, tulburările de gust, senzația de uscăciune a gurii, scăderea în greutate, diareea și durerile abdominale de intensitate mică sau moderată; mai rar au fost semnalate: constipație, flatulență; ocazional s-a produs pirozis, activarea ulcerului și hemoragii gastrointestinale minore.
 - o Amețeală, vertij, tulburări de vedere, scăderi ale funcției cerebrale, tulburări de memorie, depresie, somnolență, confuzie mentală, nervozitate și tulburări de somn.
 - o Alte complicații neobișnuite constau în: tendința la suicid, somnolența puternică, convulsiile, coma, accidente cerebrovasculare, impotența tranzitorie, retinopatia ischemică.

V.PRESCRIPTORI:

- Medici Hematologi, Oncologi

B. DEFINIȚIA AFECȚIUNII

- Leucemia mieloida cronică

I.STADIALIZAREA AFECȚIUNII:

- Interferon alfa 2a este indicat în tratamentul leucemiei mieloidă cronice cu cromozom Philadelphia prezent.

II.CRITERII DE INCLUDERE (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici, etc):

- Leucemie mieloidă cronică cu cromozom Philadelphia prezent sau leucemie mieloidă cronică cu translocatie bcr/abl pozitivă.

III.TRATAMENT (doze, condițiile de scadere a dozelor, perioada de tratament):

- **Schema de tratament.**
 - o La pacienți cu vârsta de **18 ani sau mai mult**, Interferon alfa 2a se injectează **subcutanat 8-12 săptămâni**, după următoarea schemă:
 - zilele 1 - 3: 3 milioane U.I./zi
 - zilele 4 - 6: 6 milioane U.I./zi
 - zilele 7 - 84: 9 milioane U.I./zi.
- **Durata tratamentului.**
 - o Pacienții trebuie tratați **cel puțin 8săptămâni, preferabil 12 săptămâni**, înainte ca medicul să decidă continuarea terapiei la cei ce au răspuns la aceasta sau întreruperea ei în cazul pacienților ai căror parametri hematologici nu s-au modificat.
 - o La pacienții cu **răspuns favorabil**, tratamentul trebuie **continuat până la obținerea unei remisiuni hematologice complete, fără a depăși 18 luni**.
 - o Toți pacienții cu **răspuns hematologic complet** trebuie tratați în continuare cu **9 milioane U.I./zi** (optimal) **sau 9 milioane U.I., de trei ori pe săptămână** (minimal), pentru a face cât mai repede posibil remisiunea citogenetică.
 - o Durata optimă de tratament a leucemiei mieloidă cronice cu Interferon alfa 2a nu a fost încă determinată, deși s-au constatat remisiuni citogenetice la doi ani după începerea tratamentului.

IV.MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate):

- Este necesară efectuarea de **examene hematologice complete** atât la **începutul, cât și în cursul terapiei** cu Interferon alfa 2a .
- O **atenție deosebită** trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienții cu **depresie medulară severă**, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al

- granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.
- Este recomandată **supravegherea periodică neuropsihiatrică** a pacienților.
 - Tratamentul cu Interferon alfa 2a produce rareori **hiperglicemie** și se va controla periodic **glicemia**. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară **reevaluarea tratamentului antidiabetic**.

V.CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

- leucemie mieloidă cronică la **bolnavi la care este planificat sau posibil** în viitorul apropiat un **transplant alogen** de măduvă osoasă.
- **Reacții adverse:**
 - o Întrerupere tratament în caz de:
 - **afecțiuni psihice și ale SNC:** depresie, ideatie suicidală severă și persistentă, tentativa de suicid,
 - reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioderm, constricție bronșică, anafilaxie).
 - o În cazul existenței de **disfuncții renale, hepatice sau medulare ușoare sau medii**, este necesară **monitorizarea atentă** funcțiilor acestor organe.
 - o Este recomandată **supravegherea periodică neuropsihiatrică** a tuturor pacienților. S-a observat în cazuri rare tendința la suicid la pacienții în cursul tratamentului cu Interferon alfa 2a ; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului.
 - o O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienții cu **depresie medulară severă**, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.
 - o Este necesară efectuarea de **examene hematologice complete** atât **la începutul**, cât și **în cursul terapiei** cu Interferon alfa 2a .
- **Co-morbidități:**
 - o O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienții cu **depresie medulară severă**, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.
 - o Este recomandată **supravegherea periodică neuropsihiatrică** a pacienților.
 - o Tratamentul cu Interferon alfa 2a produce rareori **hiperglicemie** și se va controla periodic **glicemia**. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

VI.PRESCRIPTORI:

- Medici Hematologi, Oncologi

C. DEFINIȚIA AFECȚIUNII

- Limfom cutanat cu celule T
- Limfomul/leucemia cu celule T (ATLL) al adultului

I.CRITERII DE INCLUDERE (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici, etc):

- a. Limfom cutanat cu celule T
- b. Limfomul/leucemia cu celule T (ATLL) al adultului (ATLL cronică/smoldering și ATLL acută)

II.TRATAMENT (doze, condițiile de scadere a dozelor, perioada de tratament):

a. Limfomul cutanat cu celule T

- **Tratament inițial.**
 - În cazul pacienților de **18 ani sau peste** această vârstă, doza trebuie **crescută gradat, până la 18 milioane U.I. pe zi**, pentru o **durată totală de tratament de 12 săptămâni**, conform schemei următoare:
 - zilele 1 - 3: 3 milioane U.I./zi
 - zilele 4 - 6: 9 milioane U.I./zi
 - zilele 7 - 84: 18 milioane U.I./zi
- **Tratament de întreținere.**
 - Interferon alfa 2a se administrează **de trei ori pe săptămână**, în doza maximă tolerată de pacient, **fără a depăși 18 milioane U.I.**
- **Durata tratamentului.**
 - Pacienții trebuie tratați **cel puțin 8 săptămâni, preferabil 12 săptămâni**, înainte ca medicul să **decidă continuarea terapiei** la cei care au răspuns la aceasta, sau **întreruperea ei** la cei care ce nu au răspuns.
 - **Durata minimă a terapiei**, în cazul pacienților cu **răspuns favorabil** este de **12 luni** (pentru a mări șansele obținerii unui rezultat optim prelungit).
 - Unii pacienți au fost tratați timp de 40 de luni fără întrerupere.
 - Nu a fost încă determinată exact durata tratamentului cu Interferon alfa 2a în cazul limfomului cutanat cu celule T.

b. Limfomul/leucemia cu celule T (ATLL) al adultului (ATLL cronică/smoldering și ATLL acută):

▪ **Tratament de inducție:**

Interferon alfa 9MU s.c./zi + zidovudine 1gram p.o./zi – pentru cel puțin 2 luni

▪ **Tratament de menținere:**

Interferon alfa 4,5MU s.c./zi + zidovudine 600mg p.o. /zi – pentru cel puțin 1 an.

III.MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate):

- Este necesară efectuarea de **examene hematologice complete** atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Interferon alfa 2a .
- O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienții cu **depresie medulară severă**, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.
- Este recomandată **supravegherea periodică neuropsihiatrică** a pacienților.
- Tratamentul cu Interferon alfa 2a produce rareori **hiperglicemie** și se va controla periodic **glicemia**. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară **reevaluarea tratamentului antidiabetic**.

IV.CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

- **Reacții adverse:**

- Întrerupere tratament în caz de:
 - **afecțiuni psihice și ale SNC:** depresie, ideatie suicidală severă și persistentă, tentativa de suicid,
 - reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioderm, constricție bronșică, anafilaxie).
- În cazul existenței de **disfuncții renale, hepatice sau medulare ușoare sau medii**, este necesară **monitorizarea atentă** funcțiilor acestor organe.
- Este recomandată **supravegherea periodică neuropsihiatrică** a tuturor pacienților. S-a observat în cazuri rare tendința la suicid la pacienții în cursul tratamentului cu Interferon alfa 2a ; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului.
- O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienții cu **depresie medulară severă**, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.
- Este necesară efectuarea de **examene hematologice complete** atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Interferon alfa 2a .

- **Co-morbidități:**

- O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienții cu **depresie medulară severă**, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.
- Este recomandată **supravegherea periodică neuropsihiatrică** a pacienților.
- Tratamentul cu Interferon alfa 2a produce rareori **hiperglicemie** și se va controla periodic **glicemia**. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

V.PRESCRIPTORI:

- Medici Hematologi, Oncologi

D. DEFINIȚIA AFECȚIUNII

- Limfom non-Hodgkinian folicular

I. STADIALIZAREA AFECȚIUNII:

- Limfomul non-Hodgkin folicular în **stadiu avansat**.

II.CRITERII DE INCLUDERE (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici, etc):

- Limfomul non-Hodgkin folicular.

III.TRATAMENT (doze, condițiile de scadere a dozelor, perioada de tratament):

- Interferon alfa 2a se administrează **concomitent cu tratamentul convențional** (de exemplu asociația ciclofosamidă, prednison, vincristină și doxorubicină), în funcție de schema chimioterapică, câte **6 milioane U.I./m²** injectate **subcutanat din ziua 22 până în ziua 26 a fiecărui ciclu de 28 de zile**.

IV.MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate):

- Este necesară efectuarea de **examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei** cu Interferon alfa 2a .
- O **atenție deosebită** trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienții cu **depresie medulară severă**, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.
- Este recomandată **supravegherea periodică neuropsihiatrică** a pacienților.

- Tratamentul cu Interferon alfa 2a produce rareori **hiperglicemie** și se va controla periodic **glicemia**. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară **reevaluarea tratamentului antidiabetic**.

V.CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

- **Reacții adverse:**
 - o Întrerupere tratament în caz de:
 - **afecțiuni psihice și ale SNC:** depresie, ideatie suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid,
 - reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioderm, constricție bronșică, anafilaxie).
 - o În cazul existenței de **disfuncții renale**, **hepatice** sau **medulare uşoare sau medii**, este necesară **monitorizarea atentă** funcțiilor acestor organe.
 - o Este recomandată **supravegherea periodică neuropsihiatrică** a tuturor pacienților. S-a observat în cazuri rare tendința la suicid la pacienții în cursul tratamentului cu Interferon alfa 2a; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului.
 - o O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienții cu **depresie medulară severă**, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.
 - o Este necesară efectuarea de **examene hematologice complete** atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Interferon alfa 2a .
- **Co-morbidități:**
 - o O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienții cu **depresie medulară severă**, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.
 - o Este recomandată **supravegherea periodică neuropsihiatrică** a pacienților.
 - o Tratamentul cu Interferon alfa 2a produce rareori **hiperglicemie** și se va controla periodic **glicemia**. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

VI.PRESCRIPTORI:

- Medici Hematologi, Oncologi

E. DEFINIȚIA AFECȚIUNII

- Sindroame mieloproliferative cronice fără cromozom Philadelphia (policitemia vera (PV), trombocitemia esențială (ET) și mielofibroza primară (PMF)

I. STADIALIZAREA AFECȚIUNII:

- Diagnosticul se stabilește conform criteriilor OMS
- Stabilirea categoriei de risc conform sistemelor de scor prognostic internaționale

II.CRITERII DE INCLUDERE (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici, etc):

- Policitemia vera – high risk (varsta >60 ani și/sau istoric de tromboza) : tratament de linia 1 și linia a-2 a
- Trombocitemia esențială – high risk (varsta >60 ani și/sau istoric de tromboza) : tratament de linia 1 și linia a-2 a
- Mielofibroza primară – (IPSS-International Prognostic Scoring System) – în cazuri selectate (în special în stadiul hiperproliferativ) .
- Sindroame mieloproliferative cronice fără cromozom Philadelphia, simptomatice, ce necesită tratament, în sarcină.
- Intoleranță/rezistență la hidroxiurée sau alte droguri
- Pacienți tineri ce necesită tratament cu hidroxiurée pe timp îndelungat

III.TRATAMENT (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

- PV: se începe cu 3MU de 1-2X/săptămână cu posibilitatea creșterii lente până la maximum 3MU /zi
- ET: se începe cu 3MU de 1-2X/săptămână cu posibilitatea creșterii lente până la maximum 3MU /zi
- PMF: 0,5 – 1,5 MU X3/săptămână cu posibilitatea creșterii la 15 MUX3/săptămână

IV.MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate):

- Este necesară efectuarea de **examene hematologice complete** atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Interferon alfa 2a .
- O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienții cu **depresie medulară severă**, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.
- Este recomandată **supravegherea periodică neuropsihiatrică** a pacienților.
- Tratamentul cu Interferon alfa 2a produce rareori **hiperglicemie** și se va controla periodic **glicemia**. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară **reevaluarea tratamentului antidiabetic**.

V.CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

- **Reacții adverse:**
 - o Întrerupere tratament în caz de:

- **afectiuni psihice și ale SNC:** depresie, ideatie suicidală severă și persistentă, tentativa de suicid,
- reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioderm, constricție bronșică, anafilaxie).
- În cazul existenței de **disfuncții renale, hepatice sau medulare uşoare sau medii**, este necesară **monitorizarea atentă** funcțiilor acestor organe.
- Este recomandată **supravegherea periodică neuropsihiatrică** a tuturor pacienților. S-a observat în cazuri rare tendința la suicid la pacienții în cursul tratamentului cu Interferon alfa 2a; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului.
- O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienții cu **depresie medulară severă**, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.
- Este necesară efectuarea de **examene hematologice complete** atât **la începutul**, cât și **în cursul terapiei** cu Interferon alfa 2a .
- **Co-morbidități:**
 - O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienții cu **depresie medulară severă**, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.
 - Este recomandată **supravegherea periodică neuropsihiatrică** a pacienților.
 - Tratamentul cu Interferon alfa 2a produce rareori **hiperglicemie** și se va controla periodic **glicemia**. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

VI.PRESCRIPTORI:

- Medici Hematologi, Oncologi

F. STADIALIZAREA AFECȚIUNII

Carcinom renal avansat

I.Definiția afecțiunii

Carcinom renal avansat

Tratamentul cu interferon A în asociere cu vinblastina induce o rată a răspunsului de aproximativ 17-26% determinând o întârziere a progresiei bolii și o prelungire a supraviețuirii la acești pacienți.

II. Criterii de includere (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici, etc)

Carcinom renal avansat

III. Tratament (doze, condițiile de scadere a dozelor, perioada de tratament)

Schema recomandată de creștere gradată a dozei este:

zilele 1 - 3: 3 milioane U.I./zi

zilele 4 - 6: 9 milioane U.I./zi

zilele 7 - 9: 18 milioane U.I./zi

zilele 10 - 84: 36 milioane U.I./zi. (dacă toleranța este bună)

Pacienții care obțin un răspuns complet pot întrerupe tratamentul după trei luni de la stabilizarea remisiunii.

IV. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Interferon alfa 2A. O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților. Tratamentul cu Interferon alfa 2A-A produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

V. Criterii de excludere din tratament:

- Reacții adverse

Întrerupere tratament în caz de: afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideatie suicidală severă și persistentă, tentativa de suicid, reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioderm, constricție bronsică, anafilaxie).

În cazul existenței de disfuncții renale, hepatice sau medulare ușoare sau medii, este necesară monitorizarea atentă funcțiilor acestor organe.

Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a tuturor pacienților. S-a observat în cazuri rare tendința la suicid la pacienții în cursul tratamentului cu Interferon alfa 2A-A; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului.

O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Interferon alfa 2A.

- Co-morbidități

O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2A-A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților. Tratamentul cu Interferon alfa 2A-A produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

- Non-responder NA

- Non-compliant NA

Reluare tratament (conditii) -NA

VI.Prescriptori - medici specialisti oncologie medicala

G. STADIALIZAREA AFECȚIUNII

Melanom malign rezecat chirurgical

I.Definiția afecțiunii

Melanom malign rezecat chirurgical

Tratamentul adjuvant cu doze scăzute de Interferon alfa 2A, după rezecția chirurgicală a melanomului malign prelungeste perioada de remisie a bolii fără metastaze.

II.Criterii de includere (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici, etc)

Melanom malign rezecat chirurgical

III.Tratament (doze, condițiile de scadere a dozelor, perioada de tratament)

Interferon A se administrează subcutanat în doza de 3 milioane U.I., de trei ori pe săptămână, timp de 18 luni, începând la cel mult 6 săptămâni după intervenția chirurgicală. În cazul în care apare intoleranța la tratament doza trebuie scăzută la 1,5 milioane U.I. administrată de trei ori pe săptămână.

IV.Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Interferon alfa 2A. O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților. Tratamentul cu Interferon alfa 2A produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

V.Criterii de excludere din tratament:

- Reacții adverse

Întrerupere tratament în caz de: afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideatie suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid, reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioderm, constricție bronsică, anafilaxie).

În cazul existenței de disfuncții renale, hepatice sau medulare ușoare sau medii, este necesară monitorizarea atentă funcțiilor acestor organe.

Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a tuturor pacienților. S-a observat în cazuri rare tendința la suicid la pacienții în cursul tratamentului cu Interferon alfa 2A; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului.

O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. consecutiv poate

crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Interferon alfa 2A.

- Co-morbiditati

O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților. Tratamentul cu Interferon alfa 2A produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

- Non-responder NA

- Non-compliant NA

Reluare tratament (conditii) -NA

VI.Prescriptori - medici specialisti oncologie medicală.

PROTOCOLUL TERAPEUTIC ÎN HEPATITĂ CRONICĂ ȘI CIROZĂ HEPATICĂ CU VIRUS VHB (LB01B)

DIAGNOSTICUL, CRITERIILE DE ELIGIBILITATE, ALEGEREA SCHEMEI TERAPEUTICE ȘI URMĂRIREA ÎN CURSUL TERAPIEI ANTIVIRALE A PACIENȚILOR CU HEPATITĂ CRONICĂ ȘI CIROZĂ HEPATICĂ CU VHB

HEPATITA CRONICĂ CU VHB

1. HEPATITA CRONICĂ CU VHB - PACIENȚI NAIVI

1.1. Criterii de includere în tratament:

- biochimic:
 - ALT peste valoarea normală
- virusologic:
 - AgHBs pozitiv - la două determinări succesive la mai mult de 6 luni interval între determinări
 - Indiferent de prezența sau absența AgHBe
 - IgG antiHVD negativ;
 - ADN - VHB \geq 2000 UI/ml
- Evaluarea fibrozei și a activității necro-inflamatorii se va face prin Fibromax, Fibroactitest, Fibroscan sau PBH, tuturor pacienților cu ALT normal și viremie VHB > 2000 ui/ml, la inițierea medicației antivirale. Dacă evaluarea histologică arată cel puțin F1 sau A1 pacienții sunt eligibili pentru medicația antivirală (prin urmare oricare dintre situațiile F1A0, F1A1, F0A1 sau mai mult reprezintă indicație de terapie antivirală la viremie > 2000 ui/ml). În cazul în care se utilizează Fibroscan este necesară o valoare de cel puțin 7 KPa.
- Evaluarea histologică, virusologică și biochimică nu va avea o vechime mai mare de 6 luni.

1.2. Opțiuni terapeutice la pacientul naiv

- **Entecavir**

- Doza recomandată: 0,5 mg/zi
- Durata terapiei: - până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie

- **Observații**

La pacientul cu insuficiență renală doza de entecavir trebuie adaptată în funcție de clearance-ul la creatinină (tabel 1)

- **Tenofovir**

- Doza recomandată: 245 mg/zi
- Durata terapiei: până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie

- **Observații**

- În cazul schemelor terapeutice conținând tenofovir se recomandă calcularea clearance-ului creatininei înainte de inițierea terapiei precum și monitorizarea funcției renale (clearance-ul creatininei și concentrația plasmatică de fosfat) la interval de patru săptămâni în primul an de tratament, și, ulterior, la interval de trei luni. La pacienții care prezintă risc de a dezvolta insuficiență renală, inclusiv pacienții care au prezentat anterior evenimente adverse renale în timpul tratamentului cu adefovir dipivoxil, trebuie luată în considerare monitorizarea mai frecventă a funcției renale. Tenofovir nu a fost studiat la pacienți cu vârsta peste 65 ani. Nu se va administra la pacienții cu afectare renală anterior inițierii terapiei antivirale decât în cazul în care nu există altă opțiune terapeutică, cu doze adaptate la clearance-ul la creatinină.

- Dacă sub tratament survine o creștere a creatininei, dozele de tenofovir vor fi ajustate la clearance-ul la creatinină (tabel 1). Nu există studii care să demonstreze eficiența reducerii dozelor de tenofovir. Dacă se consideră că beneficiile depășesc riscurile se poate administra tenofovir.

- **Adefovir**

- Doza recomandată: 10 mg/zi
- Durata terapiei: până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie

- Observații:

- În cazul schemelor terapeutice conținând adefovir se recomandă calcularea clearance-ului la creatinină înaintea inițierii terapiei, la toți pacienții. La pacienții cu funcție renală normală, se monitorizează creatinina și fosfatul seric la fiecare 3 luni în primul an de tratament și la 6 luni ulterior. Experiența clinică la pacienții în vârstă de peste 65 de ani este limitată

- pentru pacienții cu insuficiență renală nu există studii care să demonstreze eficiența reducerii dozelor de adefovir. Dacă se consideră că beneficiile depășesc riscurile se poate administra adefovir în funcție de clearance-ul la creatinină după cum este prezentat în tabelul 1

• Lamivudina

- Doza recomandată: 100 mg/zi
- Durata terapiei: până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie

- Observații:

- Se va administra doar pacienților naivi, peste 65 de ani, la care există risc de evoluție către ciroză

Tabel 1 - Adaptarea dozelor de analogi nucleozidici/nucleotidici (ANN) în funcție de clearance-ul la creatinină

Clearance-ul creatininei (ml/min)	Entecavir*		Adefovir	Tenofovir
	Pacienți naivi la ANN	Pacienți cu rezistență la lamivudină		

		sau ciroză		
> 50	0,5 mg/zi	1 mg/zi	10 mg/zi	245 mg/zi
30 - 49	0,25 mg/zi sau 0,5 mg la 48 h	0,5 mg/zi	10 mg la 48 h	245 mg la 48 h
10 - 29	0,15 mg/zi sau 0,5 mg la 72 h	0,3 mg/zi sau 0,5 mg la 48 h	10 mg la 72 h	245 mg la 72 - 96 h
< 10 mg	0,05 mg/zi sau 0,5 mg la 5 - 7 zile	0,1 mg/zi sau 0,5 mg la 72 h	Nu se recomandă	Nu se recomandă
pacienți hemodializați**	0,05 mg/zi sau 0,5 mg la 5 - 7 zile	0,1 mg/zi sau 0,5 mg la 72 h	10 mg la 7 zile	245 mg la 7 zile

* la doză < 0,5 mg de entecavir se recomandă soluție orală. Dacă soluția orală nu este disponibilă se vor administra comprimate cu spațierea dozelor

** în zilele cu hemodializă entecavirul se va administra după ședința de hemodializă

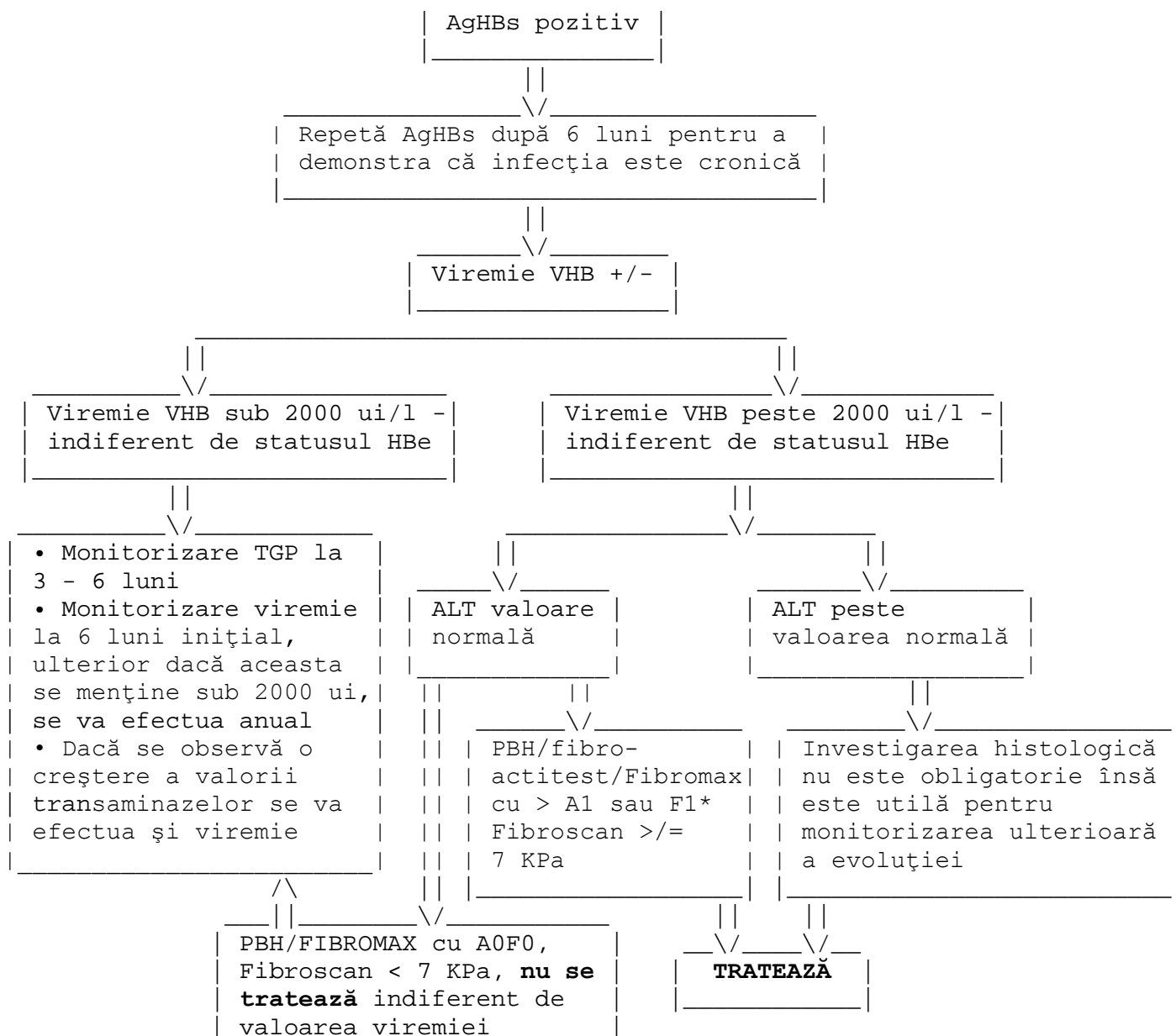
• Interferon pegylat α -2a*2

- Doza recomandată: 180 mcg/săpt
- Durata terapiei: 48 de săptămâni

*2 - ideal de efectuat genotipare VHB. Genotipul D se asociază cu o rată mai mică de răspuns la interferon

1.3. Decizia terapeutică inițială - algoritm (fig. 1)

Fig. 1 - Algoritm de tratament în hepatita cronică VHB - decizia terapeutică inițială



1.4. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu entecavir, adefovir, tenofovir sau lamivudină
În tabelul 2 sunt prezentate tipurile de răspuns la tratamentul cu analogi nucleozidici/nucleotidici

Tabel 2 - Tipuri de răspuns în timpul terapiei cu analogi nucleozidici/nucleotidici

Tip de răspuns	Definiție
Lipsa de răspuns	Lipsa scăderii cu cel puțin 1 log ₁₀ după 12 spt de terapie a viremiei Lipsa scăderii cu cel puțin 2 log ₁₀ după 24 spt de terapie a viremiei
Răspuns virusologic	Viremie nedetectabilă după 48 spt de terapie
Răspuns parțial	<p>Scăderea cu mai mult de 2 log a viremiei VHB fără obținerea nedetectabilității la 24 de săptămâni de terapie</p> <p>- pentru pacienții care primesc antiviralele cu bariera genetică joasă (Lamivudina) și care au viremie detectabilă la 48 spt se impune schimbarea terapiei antivirale</p> <p>- rezistența la lamivudină - ideal a se administra tenofovir. Dacă tenofovir este indisponibil, atunci se va asocia adefovir, păstrându-se lamivudina</p> <p>- pentru pacienții care primesc antivirale cu barieră genetică înaltă (Adefovir, Tenofovir, Entecavir) și care au viremie detectabilă la 48 de spt însă dinamica viremiilor arată o scădere evidentă a valorilor acestora, se poate continua schema terapeutică. Se consideră că o viremie de sub 1000 ui/ml este o viremie acceptabilă pentru continuarea terapiei. Dacă după 6 luni se constată că viremia are tendința la creștere,</p>

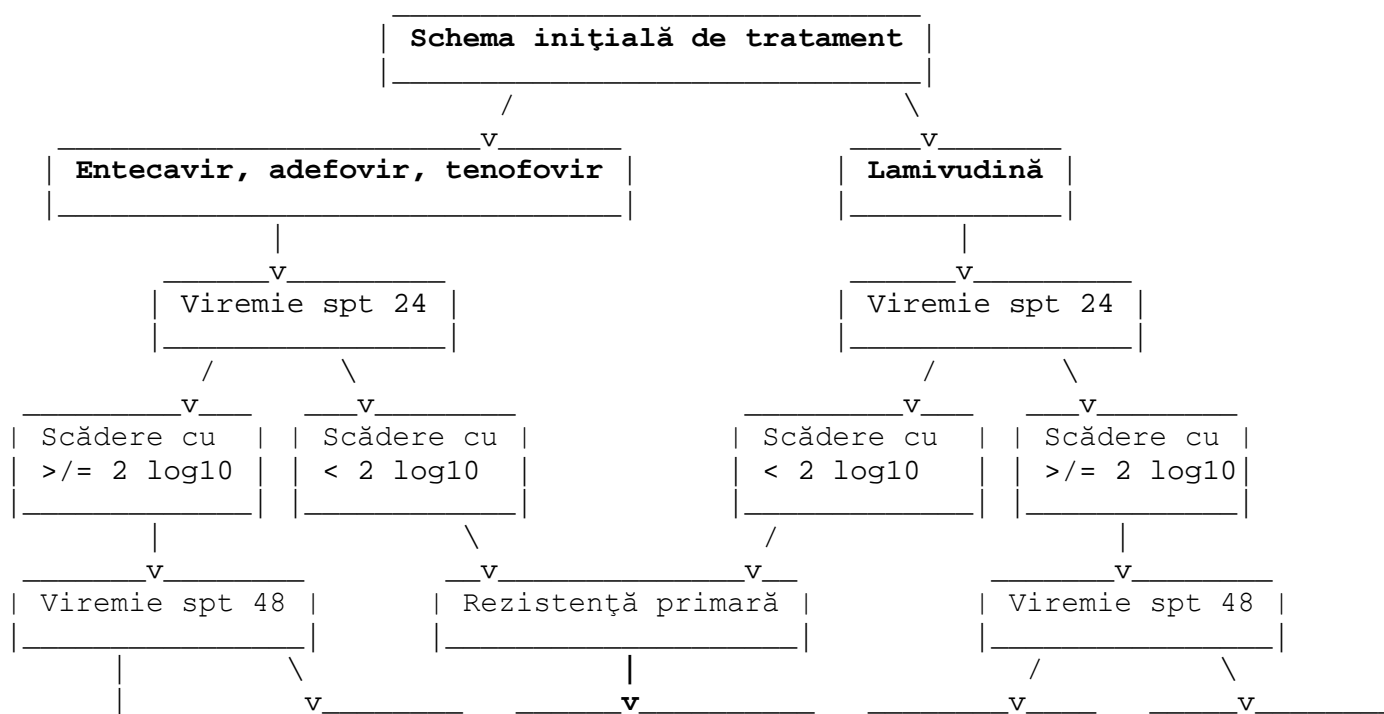
	<p>este necesară înlocuirea schemei antivirale. Va fi considerată eșec terapeutic doar situația în care viremia înregistrează o valoare sub 1000 ui/ml însă a scăzut cu mai puțin de 2 log10 față de valoarea anterioară terapiei.</p> <ul style="list-style-type: none"> - rezistența la adevofir - ideal a se înlocui cu tenofovir + adăugarea unui al doilea medicament la care nu e descrisă rezistența încrucișată (lamivudina, entecavir) - rezistența la entecavir - se va adăuga tenofovir - rezistența la tenofovir - deși nu a fost semnalată până în prezent, se recomandă asocierea unui al doilea antiviral la care nu e descrisă rezistența încrucișată (lamivudină, entecavir)
Breakthrough virusologic	creșterea cu mai mult de 1 log10 a viremiei HBV față de nadir

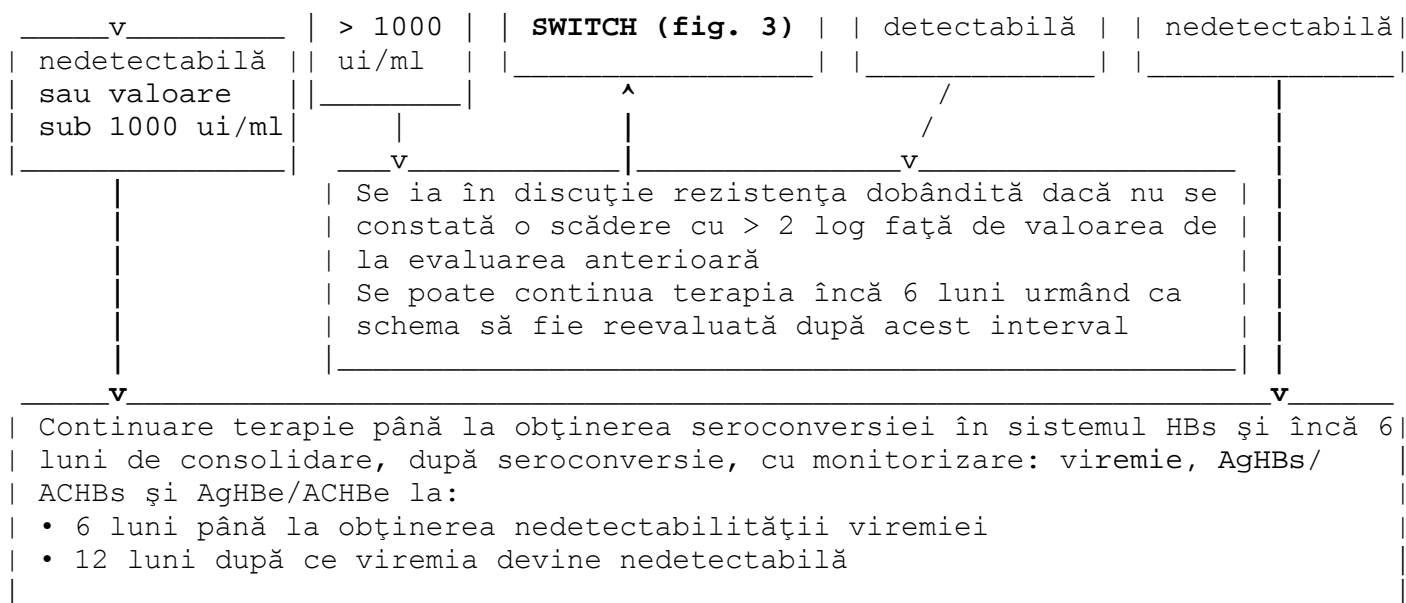
- Evaluarea răspunsului inițial se face la 6 luni de terapie prin determinarea:
 - ALT
 - ADN-VHB. Dacă acesta nu a scăzut cu mai mult de 2 log10, se consideră rezistență primară și se oprește tratamentul.
- Evaluarea ulterioară a pacienților se va face din punct de vedere virusologic astfel:
 - La 6 luni interval până la obținerea unei viremii nedetectabilă
 - Anual pentru pacienții care au ajuns la viremie nedetectabilă
 Această evaluare va cuprinde
 - ALT;
 - AgHBs/ACHBs; AgHBe/ACHBe pentru în cazul pacienților cu AgHBe pozitiv.
 - ADN-VHB.
- În funcție de răspunsul biochimic și virusologic tratamentul se va opri sau se va putea continua până la seroconversia HBs

- Creșterea transaminazelor pe parcursul tratamentului impune efectuarea viremiei, iar creșterea viremiei la o valoare mai mare de 1000 ui/ml sub tratament se consideră rezistență și lipsă de răspuns terapeutic.
- Rezistența și lipsa de răspuns impun reevaluarea pacientului și luarea unei noi decizii terapeutice.
- Dispariția AgHBs în absența apariției AC anti HBs va impune continuarea tratamentului până la apariția AC anti HBs
- Apariția Ac anti HBs impune continuarea pentru încă 6 luni a terapiei antivirale și apoi, oprirea terapiei

Monitorizarea terapiei antivirale cu analogi nucleozidici/nucleotidici - algoritm terapeutic (fig. 2)

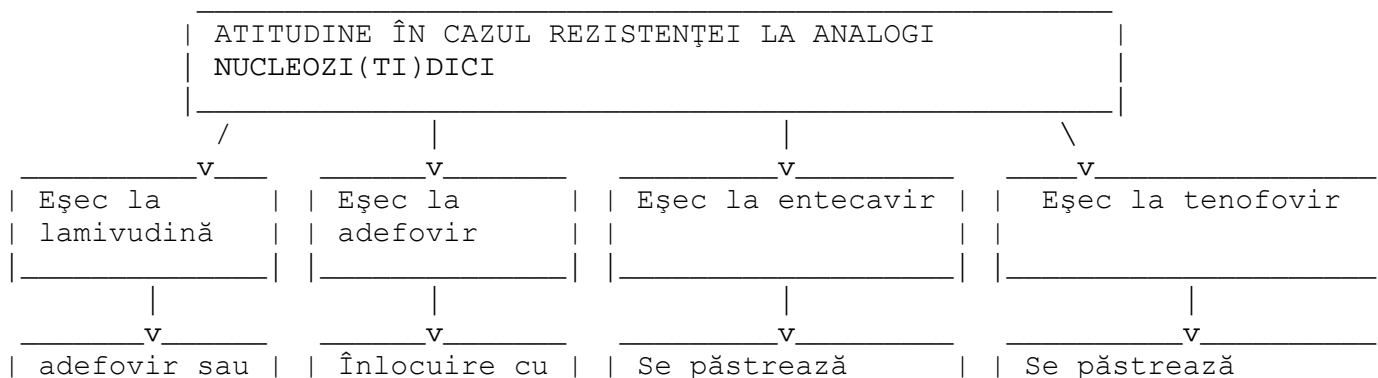
Figura 2 - Algoritm de monitorizare a terapiei antivirale în hepatita cronică VHB sub terapia cu analogi nucleozidici/nucleotidici





În cazul semnalării rezistenței la un analog nucleozidic/nucleotidic, schema terapeutică va fi modificată conform algoritmului de mai jos (fig. 3)

Figura 3 - Modificarea schemei terapeutice în cazul rezistenței la analogii nucleozidici/nucleotidici



tenofovir	tenofovir +	entecavir și se	tenofovir la
	entecavir/	adaugă tenofovir	care se adaugă
	lamivudină		entecavir/lamivudină

1.5. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu interferon pegylat alfa 2a

În tabelul 3 sunt prezentate tipurile de răspuns în timpul terapiei cu interferon

Tabel 3 - Tipuri de răspuns la tratamentul cu interferon

Tip de răspuns	Definiție
Lipsa de răspuns	<ul style="list-style-type: none"> scăderea viremiei cu mai puțin 2 log10 față de valoarea inițială după 24 spt de tratament
Răspuns virusologic	<ul style="list-style-type: none"> scăderea viremiei cu cel puțin 2 log10 față de valoarea inițială după 24 spt de tratament viremie HBV sub 2000 ui/ml la 48 de săptămâni de terapie
Răspuns serologic	<ul style="list-style-type: none"> seroconversie în sistem HBe pentru pacienții HBe pozitivi seroconversie HBs pentru pacienții HBe negativi

- Evaluarea răspunsului la tratamentul cu interferon pegylat alfa 2a: (fig. 4)

- pentru pacienții cu hepatită cronică HBV cu AgHBe pozitiv se vor verifica AgHBe și ACHBe la 24, 48 spt de tratament și la 24 spt post-terapie
- verificarea viremiei la 24 spt, la 48 spt și la 24 spt după terminarea terapiei
- inițierea unei noi scheme terapeutice după tratamentul cu interferon/analogi se va face la mai mult de 24 spt de la terminarea terapiei cu îndeplinirea criteriilor de inițiere (reevaluare histologică, virusologică și biochimică la momentul solicitării noii scheme terapeutice)

Evaluare în timpul terapiei:

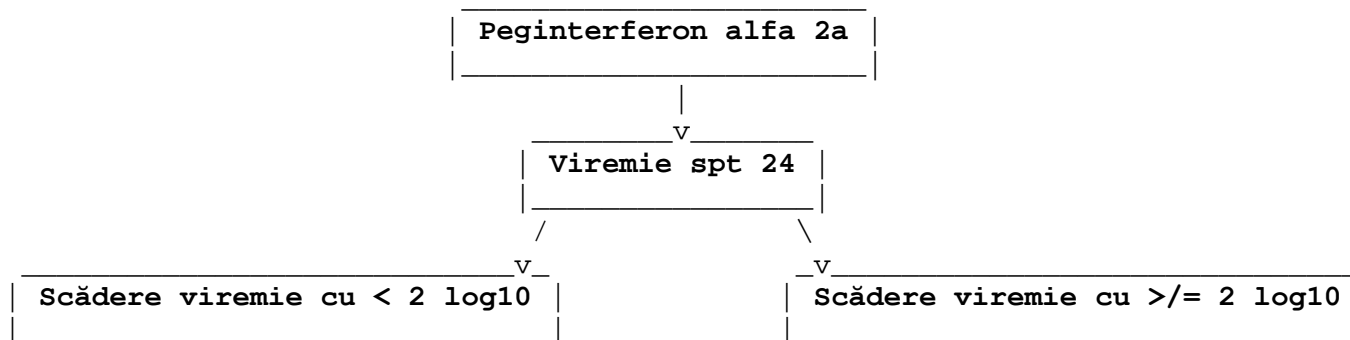
- Dacă în spt 24 viremia HBV nu a scăzut cu cel puțin 2 log₁₀ se recomandă înlocuirea cu analogi nucleozidici/nucleotidici
- Dacă se constată scăderea viremiei cu 2 log₁₀ față de baseline în spt 24, se poate continua terapia cu peginterferon alfa 2a

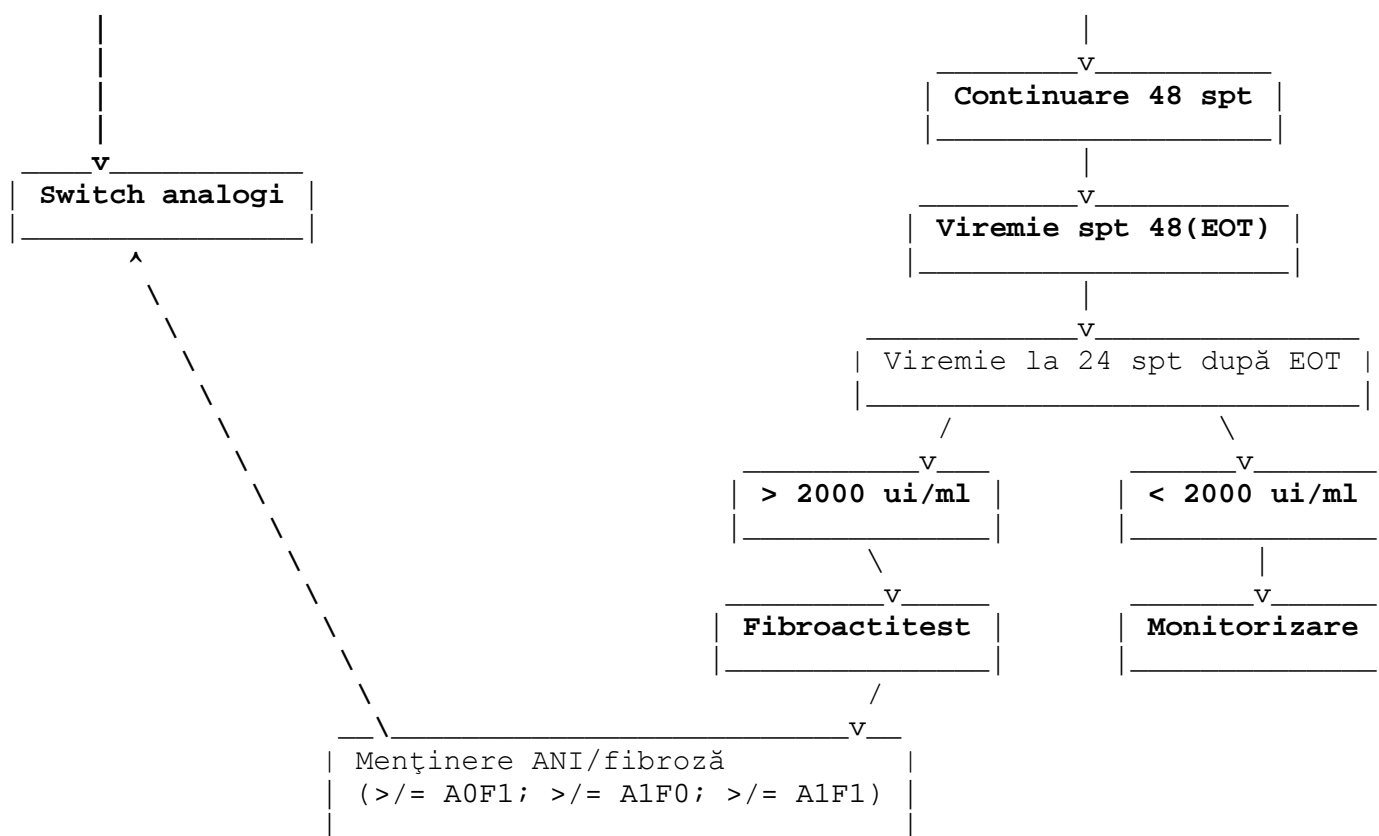
Evaluare după terminarea terapiei antivirale:

- Dacă la terminarea terapiei viremia este > 2000 ui/ml atunci se recomandă înlocuirea cu analogi nucleotidici/nucleozidici.
- Dacă viremia HBV se menține sub 2000 ui/ml și se constată reducerea activității necroinflamatorii față de momentul inițial, nu se va utiliza o nouă schemă terapeutică iar pacientul va fi monitorizat anual.
- Dacă viremia HBV este detectabilă indiferent de valoare și se constată creșterea necroinflamației sau a gradului de fibroză față de baseline, pacientul va primi o schemă terapeutică conținând analogi nucleotidici/nucleozidici.

Monitorizarea terapiei antivirale cu peginterferon alfa 2a - algoritm terapeutic (fig. 4)

Figura 4 - Algoritm de monitorizare a terapiei antivirale în hepatita cronică VHB în cazul schemelor terapeutice conținând interferon pegylat alfa 2a





2. HEPATITA CRONICĂ CU VHB - PACIENȚI PRETRATAȚI

Categorii de pacienți pretratați:

I. Pacienți pretratați cu lamivudină

Criterii de includere în tratament:

- Identice cu pacienții naivi

a. Terapie cu lamivudină oprită cu mai mult de 6 luni anterior (fără a putea demonstra rezistența la lamivudină)

Opțiuni terapeutice

• Entecavir

- Doza recomandată: 1 mg/zi*1
- Durata terapiei: până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie,
- Se adaptează doza la clearance-ul la creatinină (vezi tabel 1)

*1 - în cazul pacienților cu eșec la lamivudină, rata de răspuns virusologic (viremie < 300 copii/ml) la doar 30 - 40% dintre subiecți, AASLD, EASL, APSL recomandă tenofovir sau adefovir. Se poate utiliza entecavir 1 mg doar la pacienții care au fost pretratați cu lamivudină (și la care lamivudina a fost oprită de peste 6 luni) fără a putea demonstra rezistența la aceasta.

sau

• Adefovir*2

- Doza recomandată: 10 mg/zi
- Durata terapiei: până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie,
 - În cazul schemelor terapeutice conținând adefovir se recomandă calcularea clearance-ului la creatinină înaintea inițierii terapiei, la toți pacienții. La pacienții cu funcție renală normală, se monitorizează creatinina și fosfatul seric la fiecare 3 luni în primul an de tratament și la 6 luni ulterior. Experiența clinică la pacienții în vârstă de peste 65 de ani este limitată
 - pentru pacienții cu insuficiență renală nu există studii care să demonstreze eficiența reducerii dozelor de adefovir. Dacă se consideră că beneficiile depășesc riscurile se poate administra adefovir în funcție de clearance-ul la creatinină după cum este prezentat în tabelul 1

*2 - ideal este a se asocia adefovir cu lamivudină pentru a scădea riscul de rezistență la adefovir
Nu este influențat de un eșec anterior la lamivudină

sau

• **Tenofovir*3**

- Doza recomandată: 245 mg/zi

- Durata terapiei: până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie,

- În cazul schemelor terapeutice conținând tenofovir se recomandă calcularea clearance-ului creatininei înainte de inițierea terapiei precum și monitorizarea funcției renale (clearance-ul creatininei și concentrația plasmatică de fosfat) la interval de patru săptămâni în primul an de tratament, și, ulterior, la interval de trei luni. La pacienții care prezintă risc de a dezvolta insuficiență renală, inclusiv pacienții care au prezentat anterior evenimente adverse renale în timpul tratamentului cu adefovir dipivoxil, trebuie luată în considerare monitorizarea mai frecventă a funcției renale. Tenofovir nu a fost studiat la pacienți cu vârsta peste 65 ani. Nu se va administra la pacienții cu afectare renală anterior inițierii terapiei antivirale decât în cazul în care nu există altă opțiune terapeutică, cu doze adaptate la clearance-ul la creatinină.

• Dacă sub tratament survine o creștere a creatininei, dozele de tenofovir vor fi ajustate la clearance-ul la creatinină (tabel 1). Nu există studii care să demonstreze eficiența reducerii dozelor de tenofovir. Dacă se consideră că beneficiile depășesc riscurile se poate administra tenofovir.

*3 Nu este influențat de un eventual eșec anterior la lamivudină

Sau

• **Interferon pegylat α -2a*4**

- Doza recomandată: 180 mcg/săpt

- Durata terapiei: 48 de săptămâni

*4 - ideal de efectuat genotipare VHB. Genotipul D se asociază cu o rată mai mică de răspuns la interferon

b. Pacienți cu lipsă de răspuns sau eșec terapeutic în timpul terapiei cu lamivudină

Criterii de includere în tratament:

Pacienții la care se semnalează eșec în timpul terapiei cu lamivudină, fiind evidentă instalarea rezistenței, se vor trata cu:

Opțiuni terapeutice

• Adefovir*2

- Doza recomandată: 10 mg/zi

- Durata terapiei: până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie,

• În cazul schemelor terapeutice conținând adefovir se recomandă calcularea clearance-ului la creatinină înaintea inițierii terapiei, la toți pacienții. La pacienții cu funcție renală normală, se monitorizează creatinina și fosfatul seric la fiecare 3 luni în primul an de tratament și la 6 luni ulterior. Experiența clinică la pacienții în vârstă de peste 65 de ani este limitată

• pentru pacienții cu insuficiență renală nu există studii care să demonstreze eficiența reducerii dozelor de adefovir. Dacă se consideră că beneficiile depășesc riscurile se poate administra adefovir în funcție de clearance-ul la creatinină după cum este prezentat în tabelul 1

*2 - ideal este a se asocia adefovir cu lamivudină pentru a scădea riscul de rezistență la adefovir

sau

• Tenofovir

- Doza recomandată: 245 mg/zi

- Durata terapiei: până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie,

- În cazul schemelor terapeutice conținând tenofovir se recomandă calcularea clearance-ului creatininei înainte de inițierea terapiei precum și monitorizarea funcției renale (clearance-ul creatininei și concentrația plasmatică de fosfat) la interval de patru săptămâni în primul an de tratament, și, ulterior, la interval de trei luni. La pacienții care prezintă risc de a dezvolta insuficiență renală, inclusiv pacienții care au prezentat anterior evenimente adverse renale în timpul tratamentului cu adefovir dipivoxil, trebuie luată în considerare monitorizarea mai frecventă a funcției renale. Tenofovir nu a fost studiat la pacienți cu vârsta peste 65 ani. Nu se va administra la pacienții cu afectare renală anterior inițierii terapiei antivirale decât în cazul în care nu există altă opțiune terapeutică, cu doze adaptate la clearance-ul la creatinină.

• Dacă sub tratament survine o creștere a creatininei, dozele de tenofovir vor fi ajustate la clearance-ul la creatinină (tabel 1). Nu există studii care să demonstreze eficiența reducerii dozelor de tenofovir. Dacă se consideră că beneficiile depășesc riscurile se poate administra tenofovir.

Sau

• **Interferon pegylat α -2a*4**

- Doza recomandată: 180 mcg/săpt

- Durata terapiei: 48 de săptămâni

*4 - ideal de efectuat genotipare VHB. Genotipul D se asociază cu o rată mai mică de răspuns la interferon

Evaluarea sub tratament se va face ca și în cazul pacienților naivi.

II. Pacienți pretratați cu alți analogi nucleozidici/nucleotidici

Decizia terapeutică va fi similară cu cea de la pacientul naiv (vezi fig. 3).

Evaluarea sub tratament se va face ca și în cazul pacienților naivi.

III. Pacienți cu recădere la minim 6 luni după un tratament anterior cu interferon pegylat alfa 2a

Criterii de includere în tratament:

- Se evaluează și se tratează cu analogi nucleozidici/nucleotidici ca și pacienții naivi.

3. CIROZA HEPATICĂ COMPENSATĂ**Criterii de includere în tratament**

- viremie detectabilă, indiferent de valoare
- IgG anti-VHD negativ;
- ciroză demonstrată histologic (PBH, Fibromax sau Fibroscan)

Opțiuni terapeutice**• Entecavir**

- Doza recomandată - 0,5 mg/zi
- Durata terapiei: până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie
- Doza adaptată la clearance-ul la creatinină (tabel 1)

Sau

• Adefovir

- Doza recomandată: 10 mg/zi
 - Durata terapiei: până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie,
 - Doza adaptată la clearance-ul la creatinină (Tabel 1)
- Ideal a se asocia cu lamivudina

Sau

- **Lamivudină**

- Doza recomandată: 100 mg/zi
- Durata terapiei: până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie
- Doar în cazul pacienților naivi cu vârsta peste 70 de ani

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu entecavir, adefovir sau lamivudină

- Se vor verifica ALT și viremia VHB după 6 luni. Viremia va fi ulterior verificată la interval de 6 luni până când va deveni nedetectabilă. După ce viremia va atinge nedetectabilitatea se vor verifica anual: viremie VHB, AgHBs/AC HBs.
- Transaminazele vor fi monitorizate la 6 luni. Creșterea transaminazelor va impune verificarea viremiei VHB
- Criteriile de stop tratament sau de înlocuire a acestuia sunt aceleași ca și în cazul pacientului cu hepatită cronică.

4. CIROZA HEPATICĂ DECOMPENSATĂ

Criterii de includere în tratament:

- ADN-VHB pozitiv indiferent de valoare
- IgG anti-VHD negativ
- Ciroză clasa Child Pough B sau C

Opțiuni terapeutice

- Dacă pacientul este eligibil pentru transplant hepatic va primi entecavir 1 mg/zi pre-transplant. Eligibilitatea pentru transplantul hepatic va fi stabilită de specialiștii în transplant hepatic.
- Dacă pacientul nu este eligibil pentru transplantul hepatic va primi lamivudină 100 mg/zi.

Evaluarea răspunsului la tratament:

- Se vor verifica ALT și viremia VHB după 6 luni. Viremia va fi ulterior verificată la interval de 6 luni până când va deveni nedetectabilă. După ce viremia va atinge nedetectabilitatea se vor verifica anual: viremie VHB, AgHBs/AC HBs.

- Transaminazele vor fi monitorizate la 6 luni. Creșterea transaminazelor va impune verificarea viremiei VHB
- Criteriile de stop tratament sau de înlocuire a acestuia sunt aceleași ca și în cazul pacientului cu hepatită cronică

5. HEPATITA CRONICĂ prin COINFECTIE VHB + VHC

- se tratează virusul replicativ;
- de preferat cu interferon pegylat activ împotriva ambelor virusuri;
- în cazul cirozei hepatice în care interferonul pegylat este contraindicat se pot utiliza analogii nucleozidici/nucleotidici
 - în cazul în care VHC nu se replică, terapia infecției VHB se poate face atât cu interferon pegylat cât și cu analogi nucleotidici/nucleozidici ca și în cazul pacientului naiv.
 - ambele virusuri active: interferon pegylat + ribavirină.

6. COINFECTIE VHB-HIV

Criterii de includere în tratament:

- ca la monoinfecția cu VHB;
- alegerea tratamentului depinde de instituirea sau nu a terapiei HAART
- tratarea hepatitei B la coinfectatul HIV HBV care nu primește HAART va trebui să evite utilizarea lamivudinei, entecavirului și tenofovirului, pentru a nu determina mutații de rezistență ale HIV.

6.1. Tratament doar pentru VHB - fără criterii de inițiere a terapiei HAART

- nu se folosesc antivirale active și pe HIV (lamivudină, tenofovir, entecavir) dacă între timp pacientul nu primise deja una din aceste terapii pentru infecția cu HIV

Opțiuni terapeutice

- **Interferon pegylat α -2a**

- Doza recomandată: 180 μ g/săptămână,
- Durata terapiei: 12 luni

sau

- **Adefovir**

- Doza recomandată: 10 mg/zi
- Durata terapiei: până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie

6.2. Tratament doar pentru HIV - fără criterii de inițiere a terapiei antivirale față de VHB
Pacientul va fi adresat unui Centru specializat în tratamentul HIV

6.3. Tratament combinat HIV-VHB

Criterii de includere în tratament:

- ca la hepatita cu VHB (AgHBe pozitiv sau negativ) și HIV;
- tratament ARV ce include tenofovir + lamivudină;
- de evitat monoterapia cu lamivudină pentru evitarea dezvoltării rezistenței HIV.

Pacienții cu VHB rezistent la lamivudină dar cu HIV cu sensibilitate păstrată la Lamivudină și creșterea ADN-VHB > 1 log₁₀ copii/ml față de nadir;

- se menține lamivudina și se adaugă tenofovirului la schema ARV;
- pot fi alese entecavirul sau adefovirul.

6.4. Pacienții cu ciroză VHB și HIV - naivi

- evitarea decompensării bolii hepatice prin sindromul de reconstrucție imună;
- tratament cu tenofovir + lamivudină și completarea schemei ARV - tip HAART.

1. COINFECTIE VHB + VHD

7.1. Pacient naiv

Se pot descrie două situații distincte în coinfecția VHB + VHD: (fig. 5)

- a. Infecție VHB + VHD cu viremie VHB detectabilă și viremie VHD nedetectabilă
- b. Infecție VHB + VHD în care atât viremia VHB cât și viremia VHD sunt detectabile

7.1.a. terapie în situația în care viremia VHB > 2000 ui/ml și viremie VHD nedetectabilă

Pacienții co-infecțați B+D cu viremie VHD nedetectabilă pot fi tratați ca și pacienții monoinfecțați VHB naivi. Se recomandă monitorizarea viremiei VHD anual pentru evidențierea unei eventuale reactivări a infecției VHD.

7.1.b. terapie în situația în care viremia VHB și viremia VHD detectabilă indiferent de valoare

Criterii de includere în tratament:

- biochimic:
 - ALT mai mare decât valoarea maximă normală
- virusologic:
 - AgHBs pozitiv;
 - AgHBe pozitiv/negativ;
 - IgG anti-HVD pozitiv;
 - ADN - VHB pozitiv sau negativ;
 - ARN - VHD pozitiv.
- Evaluarea fibrozei și a activității necro-inflamatorii se va face prin Fibromax, Fibroactitest sau PBH, tuturor pacienților cu ALT normal, viremie VHB și viremie VHD detectabilă indiferent de valoare. Dacă evaluarea histologică arată cel puțin F1 sau A1 pacienții sunt eligibili pentru medicația antivirală (prin urmare oricare dintre situațiile F1A0, F1A1, F0A1 sau mai mult reprezintă indicație de terapie antivirală la viremie > 2000 ui/ml). Se acceptă de asemenea Fibroscan la o valoare de peste 7 KPa.
- vârsta
 - peste 18 ani cu evaluarea pacientului din punct de vedere al posibilelor comorbidități care pot contraindica terapia cu interferon. În cazul unor astfel de comorbidități va fi necesar avizul unui specialist ce îngrijește boala

asociată infecție B+D. Pacientul în vârstă de peste 70 de ani poate primi terapie antivirală doar dacă are aviz cardiologic, neurologic, pneumologic și psihiatric că poate urma terapie antivirală.

Opțiuni terapeutice

- **Interferon pegylat alfa-2a:**

- Doza recomandată: 180 mcg/săptămână
- Durata terapiei: 48 - 72 - 96 săptămâni

sau

- **Interferon pegylat alfa-2b**

- Doza recomandată: 1,5 mcg/kgc/săptămână
- Durata terapiei: 48 - 72 - 96 săptămâni

Se **monitorizează lunar** hemograma, sau chiar săptămânal dacă se constată citopenii severe.

Monitorizarea virusologică: - la 6 luni este necesară scăderea cu 2 log a viremiei HDV

La 1 an scădere cu 1 log față de viremia de la 6 luni, ideal ca viremia să fie nedetectabilă. Pentru pacientul la care se constată evoluție virusologică favorabilă se poate continua terapia până la 96 spt cu monitorizarea viremiei HDV din 6 în 6 luni.

Criterii de oprire a terapiei: În cazul în care nu se constată o scădere a viremiei VHD cu cel puțin 1 log între două determinări la 6 luni interval, se consideră lipsa de răspuns și impune oprirea terapiei cu peginterferon.

7.2. Pacient anterior tratat cu interferon standard sau interferon pegylat

La pacientul care a primit anterior tratament antiviral și la care se constată reapariția viremiei VHD se poate relua terapia antivirală ca și în cazul pacientului naiv. Schema terapeutică va fi aleasă în funcție de nivelul de replicare al VHB și VHD (ca și la pacientul naiv).

8. HEPATITĂ CRONICĂ CU VHB LA PACIENTUL IMUNODEPRIMAT:

- Pacienții AgHBs pozitivi candidați pt chimio/imunoterapie (pacienți cu boală oncologică sub chimioterapie, terapie biologică pentru boli inflamatorii intestinale sau pentru alte boli autoimune, pacienți cu hemopatii maligne care necesită chimioterapie, pacienți cu transplant de organ ce necesită terapie imunosupresoare etc.) trebuie să primească terapie profilactică cu analogi nucleotidici/nucleozidici indiferent de nivelul ADN VHB în timpul terapiei și 6 luni după oprirea medicației imunosupresoare;

- Toți pacienții AgHBs negativ cu IgG anti HBc pozitivi și AC anti HBs negativi vor primi profilaxie a reactivării infecției VHB cu analogi nucleotidici/nucleozidici în cazul în care primesc concomitent terapie imunosupresoare. Terapia cu analogi va fi continuată 6 luni după oprirea medicației imunosupresoare.

- Toți pacienții AgHBs negativi, IG anti HBc pozitivi și care au AC antiHBs la titru protector care primesc terapie imunosupresoare vor fi atent monitorizați - AC anti HBs la 3 luni interval. În cazul în care se constată scăderea importantă a titrului de anticorpi anti HBs (în jurul valorii de 10 ui/ml), se va iniția o schemă terapeutică conținând analogi nucleozidici/nucleotidici pentru profilaxia reactivării VHB.

Opțiuni terapeutice

- **Entecavir:**

- Doza recomandată - 0,5 mg/zi

La pacienții cu transplant hepatic tratați cu ciclosporină sau tacrolimus, funcția renală trebuie evaluată cu atenție înainte de sau în timpul terapiei cu entecavir (tabel 1)

- **Tenofovir***

- Doza recomandată: 245 mg/zi

- Doza adaptată la clearance-ul la creatinină (tabel 1)

9. HEPATITĂ CRONICĂ VHB - PACIENT PEDIATRIC

9.1. HEPATITĂ CRONICĂ CU VHB - PACIENȚI NAIVI

9.1.1. Criterii de includere în tratament:

- Vârsta mai mare de 3 ani
- Copii cu greutate $\geq 32,6$ kg pentru terapia cu Entecavir
- Adolescenți cu vârsta între 12 și < 18 ani cu greutate ≥ 35 kg pentru terapia cu Tenofovir
- biochimic:
 - ALT $\geq 2 \times N$
- virusologic:
 - AgHBs pozitiv - la două determinări succesive la mai mult de 6 luni interval între determinări
 - Indiferent de prezența sau absența AgHBe
 - IgG antiHVD negativ;
 - ADN-VHB ≥ 2000 UI/ml
- Evaluarea fibrozei și a activității necro-inflamatorii se va face prin Fibromax, Fibroactitest sau PBH, tuturor pacienților la inițierea medicației antivirale. Indiferent de gradul de fibroză sau gradul de necroinflamație, pacienții cu hepatită cronică VHB și viremie > 2000 ui/ml, sunt eligibili pentru medicația antivirală. Nu se accepta Fibroscan având în vedere faptul că nu poate evalua activitatea necroinflamatorie.
- Pentru inițierea terapiei cu Entecavir transaminazele trebuie să fie persistent crescute timp de cel puțin 6 luni înainte de începerea tratamentului la copiii cu boală hepatică compensată cu VHB cu AgHBe pozitiv și minim 12 luni la cei cu copiii cu boală hepatică compensată cu VHB cu AgHBe negativ
- Pentru inițierea terapiei cu Tenofovir transaminazele trebuie să fie persistent crescute timp de cel puțin 6 luni înainte de începerea tratamentului la copiii cu boală hepatică compensată cu VHB, indiferent de statusul AgHbe.

9.1.2. Schema de tratament la pacientul naiv

- **Interferon standard α -2b**
 - Doza recomandată: Interferon alfa 2b standard 6 milioane ui/m²/administrare (100000 ui/kg/administrare) i.m./s.c. în 3 administrări/săptămână.
 - Durata terapiei: 48 de săptămâni
 - * Preparatele de tip Peg Interferon alfa 2b, Peg Interferon alfa 2a, Interferon alfa 2a, Lamivudina, Entecavir soluție, Adefovir nu au aprobare la pacientul cu vârsta sub 18 ani.

- **Tenofovir**

- **Adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani, și greutate \geq 35 kg**

- Doza recomandată: 245 mg/zi

Durata terapiei: nu se cunoaște durata optimă a tratamentului, se recomandă ca durata terapiei să fie până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie

- **Entecavir**

- **Copii și adolescenți cu greutate de cel puțin 32,6 Kg**

- Doza recomandată este de 1 cp de 0,5 mg/zi.

- Durata terapiei: nu se cunoaște durata optimă a tratamentului, se recomandă ca durata terapiei să fie până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie

- **Observații:**

- Nu a fost studiat profilul farmacocinetic la copiii și adolescenții cu insuficiență renală și hepatică

- Deși Entecavirul poate fi administrat de la vârsta de 2 ani, deoarece soluția nu a fost înregistrată în România și firma producătoare nu recomandă divizarea tabletelor se impune ca restricție de administrare greutatea minimă de 32,6 kg

9.1.3. Decizia terapeutică inițială - se va ține cont de același algoritm ca și în cazul pacientului adult (fig. 1)

9.1.4. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu interferon - este identică cu cea prezentată în cazul adultului (tabel 3)

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu interferon:

- pentru pacienții cu hepatită cronică HBV cu AgHBe pozitiv se vor verifica AgHBe și ACHBe la 24, 48 spt de tratament și la 24 spt post-terapie

- verificarea viremiei la 12 spt, la 24 spt, la 48 spt și la 24 spt după terminarea terapiei

- pentru pacienții cu viremie < 2000 ui la 6 luni după încheierea terapiei cu interferon se va efectua o evaluare a activității necroinflamatorii prin Fibro-actitest sau Fibromax.

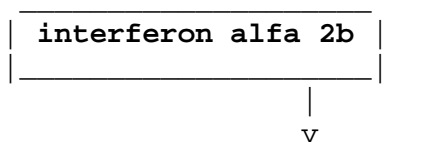
- Dacă în spt 24 viremia HBV nu a scăzut cu cel puțin 2 log10, sau la end of treatment viremia este > 2000 ui/ml atunci se recomandă întreruperea terapiei.
- Dacă viremia HBV se menține sub 2000 ui/ml și se constată reducerea activității necroinflamatorii față de momentul inițial, nu se va utiliza o nouă schemă terapeutică iar pacientul va fi monitorizat anual.
- Dacă viremia HBV este detectabilă indiferent de valoare și se constată menținerea necroinflamației la valori similare sau mai mari, pacientul va întrerupe terapia

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu Entecavir și Tenofovir:

- pentru pacienții cu hepatită cronică HBV cu AgHBe pozitiv se vor verifica AgHBe și ACHBe la 24, 48 spt de tratament și la 24 spt post-terapie
- verificarea viremiei la 12 spt, la 24 spt, la 48 spt și la fiecare 24 spt până la obținerea seroconversiei și a negativării viremiei, apoi încă 2 determinări la interval de 24 săptămâni fiecare
- Dacă în spt 24 viremia HBV nu a scăzut cu cel puțin 2 log10, se recomandă întreruperea terapiei, considerându-se rezistență primară
- Dacă viremia HBV se menține la săptămâna 48 peste 1000 ui/ml se ia în discuție rezistența secundară și se poate continua terapia 6 luni cu reevaluare
- Dacă viremia HBV este detectabilă indiferent de valoare se continuă terapia până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie, cu monitorizare: viremie, AgHBs/ACHBs și AgHBe/ACHBe la 6 luni până la obținerea nedetectabilității viremiei și 12 luni după ce viremia devine nedetectabilă.

9.1.5. Monitorizarea terapiei antivirale - algoritm terapeutic (fig. 6, fig. 7)

Figura 6 - Algoritm de monitorizare a terapiei antivirale în hepatită cronică VHB în cazul schemelor terapeutice conținând interferon



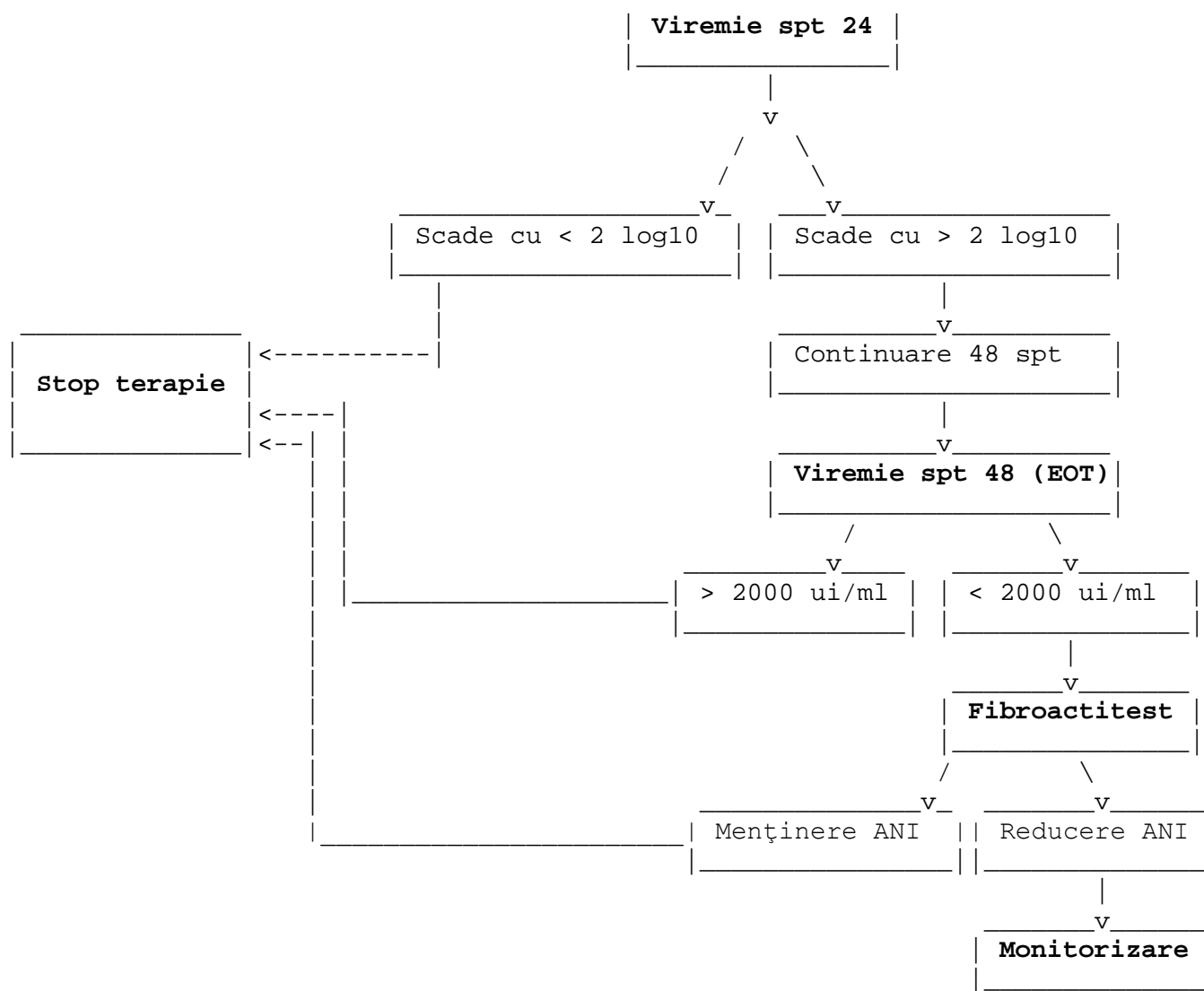
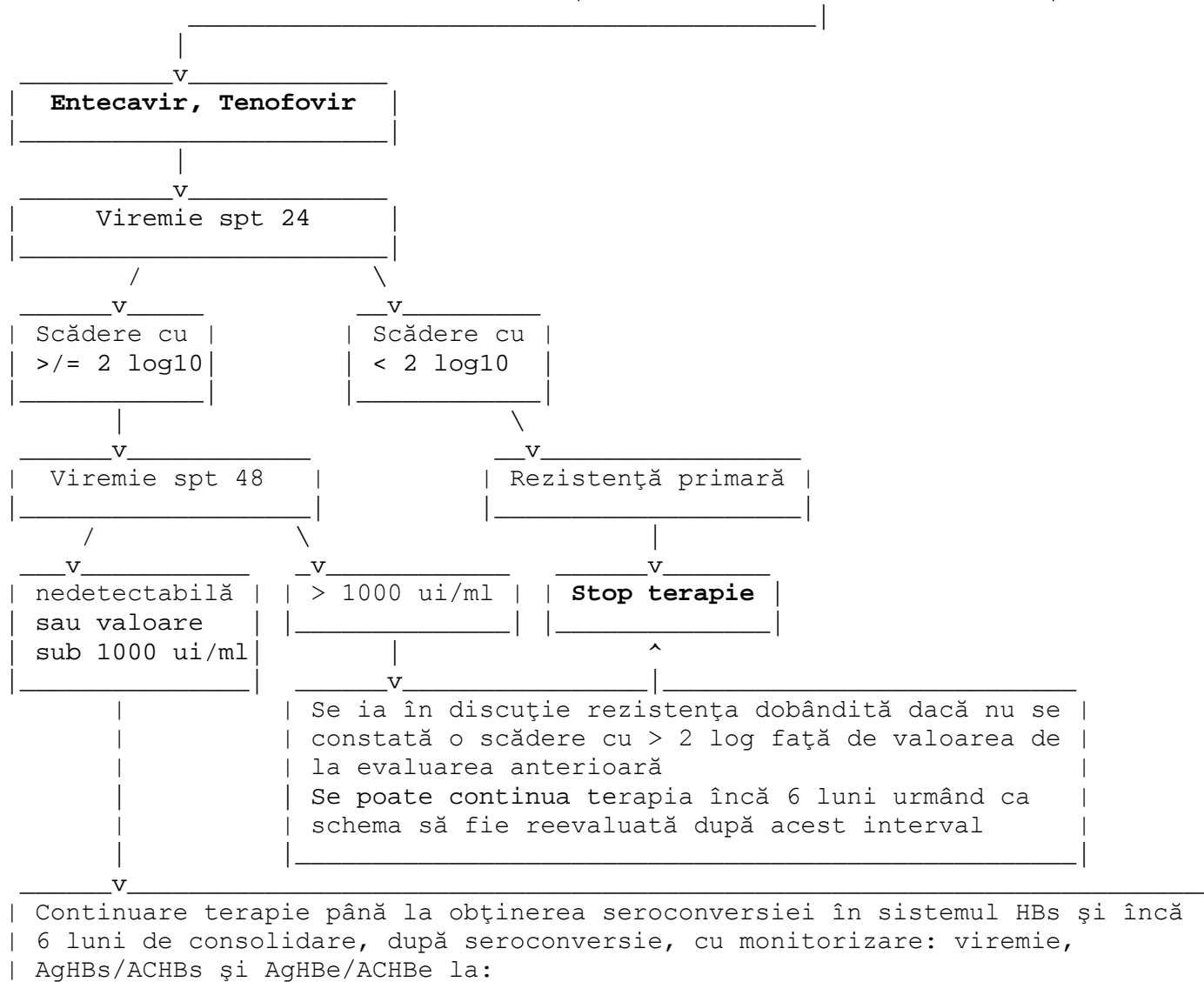


Figura 7 - Algoritm de monitorizare a terapiei antivirale în hepatita cronică VHB sub terapia cu analogi nucleozidici/nucleotidici

Schema inițială de tratament



- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• 6 luni până la obținerea nedetectabilității viremiei• 12 luni după ce viremia devine nedetectabilă |
|---|

9.2. HEPATITA CRONICĂ CU VHB - PACIENȚI PRETRATAȚI

Pacienți cu recădere la minim 6 luni după un tratament anterior cu interferon

În acest moment pacienții care îndeplinesc criteriile de includere pot primi terapie cu Entecavir sau Tenofovir conform schemei terapeutice și de monitorizare identică cu cea a pacienților naivi

9.3. CIROZA HEPATICĂ COMPENSATĂ

În acest moment nu există terapie antivirală specifică pentru această categorie de pacienți

9.4. CIROZA HEPATICĂ DECOMPENSATĂ

În acest moment nu există terapie antivirală specifică pentru această categorie de pacienți

9.5. HEPATITA CRONICĂ prin COINFECTIE VHB + VHC

- se tratează virusul replicativ;
 - la replicarea Virusului VHB se va introduce schema terapeutică cu Interferon alfa 2b conform schemei și monitorizării pacienților naivi cu hepatită cronică VHB
 - la replicarea virusului VHC sau ambele virusuri active se va introduce schema de terapie și monitorizare pentru pacienții naivi cu hepatită cronică VHC

9.6. COINFECTIE VHB-HIV - fără criterii de inițiere a terapiei ARV

Criterii de includere în tratament:

- ca la monoinfecția cu VHB;
- alegerea tratamentului depinde de instituirea sau nu a terapiei HAART

9.6.1. Tratament doar pentru VHB

Schema de tratament

- **Interferon standard α -2b**

- Doza recomandată: Interferon alfa 2b standard 6 milioane ui/m²/administrare (100000 ui/kg/administrare) i.m./s.c. în 3 administrări/săptămână.
- Durata terapiei: 48 de săptămâni

9.6.2. Tratament doar pentru HIV - fără criterii de inițiere a terapiei antivirale față de VHB

Pacientul va fi adresat unui Centru specializat în tratamentul HIV

9.6.3. Tratament combinat HIV-VHB

Criterii de includere în tratament:

- ca la hepatita cu VHB (AgHBe pozitiv sau negativ) și HIV;

9.6.4. Pacienții cu ciroză VHB și HIV - naivi

În acest moment nu există terapie antivirală pentru ciroza hepatică VHB pentru această categorie de pacienți

9.7. COINFECTIE VHB + VHD

Criterii de includere în tratament:

- biochimic:
 - ALT $\geq 2 \times N$.
- virusologic:
 - AgHBs pozitiv;
 - AgHBe pozitiv/negativ;
 - IgG anti-HVD pozitiv;
 - ADN - VHB pozitiv sau negativ;
 - ARN - VHD pozitiv.

- vârsta - peste 3 ani
- Evaluarea fibrozei și a activității necro-inflamatorii se va face prin Fibromax, Fibroactitest sau PBH, tuturor pacienților cu TGP normal, viremie VHB > 2000 ui/ml și/sau viremie VHD pozitivă indiferent de valoare. Dacă evaluarea histologică arată cel puțin F1 sau A1 pacienții sunt eligibili pentru medicația antivirală (prin urmare oricare dintre situațiile F1A0, F1A1, F0A1 sau mai mult reprezintă indicație de terapie antivirală la viremie > 2000 ui/ml). Se acceptă de asemenea Fibroscan la o valoare de peste 7 KPa.

Schema de tratament

- **Interferon standard α -2b**
 - Doza recomandată: Interferon alfa 2b standard 6 milioane ui/m²/administrare (100000 ui/kg/administrare) i.m./s.c. în 3 administrări/săptămână.
 - Durata terapiei: 48 de săptămâni
- Se monitorizează biochimic la fiecare 3 luni

9.8. HEPATITĂ CRONICĂ CU VHB LA PACIENTUL IMUNODEPRIMAT:

Imunosupresie (tratament chimioterapic și/sau imunosupresor)

În acest moment nu există terapie antivirală pentru ciroza hepatică VHB pentru această categorie de pacienți

10. Purtători inactivi de AgHBs

Categoria de pacienți cu AgHBs pozitiv și:

- ALT, AST normale
- ADN VHB sub 2000 UI/ml
- Anti HBe pozitiv
- F0 A0, F1 A0

Pentru această categorie de pacienți se determină AgHBs cantitativ, în funcție de care se stabilește conduita terapeutică:

10.1 AgHBs cantitativ sub 1000 UI/ml - pacientul se monitorizează la 6 luni clinic, ALT, AST. În cazul în care ALT, AST au valori peste valoarea normală se tratează și monitorizează ca pacientul cu hepatită cronică cu VHB naiv.

10.2 AgHBs cantitativ peste 1000 UI/ml - pacientul se tratează și monitorizează ca pacientul cu hepatită cronică cu VHB naiv.

11. Ciroza hepatică VHB/VHB+VHD decompensată portal și/sau parenchimatous și hepatocarcinom greșat pe ciroza hepatică VHB/VHB+VHD decompensată portal și parenchimatous aflați pe lista de așteptare pentru transplant hepatic

Terapia antivirală se indică indiferent de nivelul viremiei VHB pre-transplant hepatic cu scopul de a obține negativarea ADN VHB și de a preveni reinfecția greșei

Tratamentul antiviral standard indicat este:

Entecavir 1 mg/zi sau Tenofovir 300 mg/zi, timp indefinit până la transplant hepatic

Dozele analogilor nucleos(t)idici necesită a fi modificate la un clearance al creatininei <50 ml/min

Parametrii clinici și de laborator necesită a fi monitorizați strict (lunar) la pacienții cu scor MELD > 20, reevaluarea ADN VHB la 3 luni

11.1. Prevenția reinfecției VHB post-transplant hepatic

Posttransplant, prevenția reinfecției se realizează de asemenea cu analogilor nucleos(t)idici potenți cu rare reduse de rezistență, pe toată perioada vieții post-transplant, în asociere cu Ig anti VHB (HBIG)

Tratamentul indicat:

Entecavir 0,5 mg/zi sau Tenofovir 300 mg/zi (de preferat tenofovir dacă pacientul este tratat anterior cu lamivudină), indefinit post-transplant

Funcția renală necesită a fi strict monitorizată post-transplant în contextul asocierii cu inhibitorii de calcineurină

Nu este necesară evaluarea stadiului fibrozei/inflamației hepatice

De asemenea, în cazul pacienților tratați cu Lamivudină post-transplant, se va administra entecavir sau tenofovir post-transplant hepatic

În cazul reinfecției VHB post-transplant (pozitivarea Ag HBs după o prealabilă negativare post-transplant hepatic) se va administra entecavir sau tenofovir indiferent de nivelul viremiei VHB, indefinit.

În cazul în care pacientul primește o greșă Ag HBs pozitiv, se va administra de asemenea post-transplant entecavir sau tenofovir indiferent de nivelul viremiei VHB, indefinit.

În cazul în care pacientul primește o greșă de la donator cu Ac anti HBc pozitivi, Ag HBs negativ, se va administra lamivudina dacă primitorul este Ac antiHBc negativ/Ac antiHBs pozitiv sau Ac antiHBc negativ/Ac anti HBs negativ.

11.2. Pacienți Ag HBs pozitivi cu transplant de alte organe solide (rinichi/inimă/pancreas)

11.2.1. Primitor Ag HBs pozitiv ± ADN VHB pozitiv, donor Ag HBs pozitiv ± ADN VHB pozitiv

Tratament pre-transplant – în funcție de viremie/clinică

Tratament post-transplant – obligatoriu indefinit cu Entecavir 0,5 mg/zi sau Tenofovir 300 mg/zi (de preferat tenofovir dacă pacientul este tratat anterior cu lamivudină)

11.2.2. Primitor Ag HBs negativ/Ac antiHBc pozitiv/ADN VHB negativ, donor Ag HBs pozitiv ± ADN VHB pozitiv

Tratament pre-transplant – nu este necesar

Tratament post-transplant - obligatoriu indefinit cu Entecavir 0,5 mg/zi sau Tenofovir 300 mg/zi

12. Tratamentul Hepatitei B la gravide

- Toate femeile gravide trebuie testate pentru AgHBs în primul trimestru de sarcină;
- Femeile care nu sunt imunizate HBV și au factori de risc pentru această infecție trebuie să fie vaccinate;
- Femeile AgHBs –negative ce continuă să fie expuse la factori de risc în cursul sarcinii și cele fără testare AgHBs inițială, trebuie testate pentru AgHBs la momentul internării pentru a naște;
- Se recomandă screeningul și vaccinarea membrilor familiei;
- Paciente infectate cu virusul hepatitei B trebuie informate asupra dificultăților tratamentului în timpul gravidității, teratogenității unora dintre medicamente (2,3-3,4%), posibilității transmiterii infecției la făt dar și asupra beneficiilor;
- Tratamentul cu pegInterferon este contraindicat la femeia gravidă.
- Medicamentele acceptate pentru tratamentul infecției la femeia gravidă sunt telbivudina și tenofovirul. Este preferat tenofovirul datorită profilului de siguranță și barierei genetice înalte.
- La femeile la vârstă fertilă infectate cu virus B dar fără fibroză și cu valori normale sau ușor crescute ale ALAT și care doresc să devină gravide, este preferabil ca tratamentul să se facă după naștere.
- La cele cu fibroză semnificativă sau avansată (Ciroza) / cu valori oscilante (flares) sau persistent crescute ale ALAT și care doresc copil se poate face în prealabil tratament cu pegInterferon, dar pe durata tratamentului este necesară contracepția.
- La femeile sub tratament antiviral care rămân gravide în mod neașteptat, tratamentul trebuie reconsiderat.
 - o Dacă sunt sub tratament cu pegIFN acesta va fi stopat și tratamentul va fi continuat (mai ales dacă au fibroză semnificativă sau severă) cu tenofovir.
 - o Dacă sunt sub tratament cu adefovir sau entecavir tratamentul va fi schimbat cu tenofovir.
- Profilaxia transmiterii infecției la făt:
 - o Imunizarea pasivă și activă a nou-născutului la naștere: imunoglobulină HB și respectiv vaccinare

- Dacă mama este AgHBe pozitivă și cu viremie înaltă (HBV DNA >200,000 IU/mL) se administrează un antiviral (telbivudină, lamivudină sau tenofovir) în ultimul trimestru de sarcină plus imunizarea activă și pasivă a noului născut la naștere.
 - Medicatia antivirală administrată în scop de prevenire a transmiterii perinatale poate fi întreruptă: imediat dacă mama dorește să alăpteze sau până la 3 luni după naștere.
- Dacă terapia începută anterior este întreruptă în cursul sarcinii sau precoce după naștere se recomandă monitorizarea strictă a valorilor TGP.
- Toți copiii născuți din mame AgHBs pozitive necesită imunoprofilaxie: imunoglobuline HBV și vaccinare HBV (în primele 12 ore, la 1-2 luni și la 6 luni după naștere)
- Copiii născuți din mame AgHBs - pozitive vor fi testați pentru AgHBs și Ac anti-HBs la vârsta de 9-15 luni.

ALGORITM DE MANAGEMENT A INFECTIEI CU VHB LA FEMEIA GRAVIDA

FEMEIE GRAVIDA

EVALUARE: AgHBs, Anti-HBs, HBc

AgHBs Negativ
Anti-HBc Negativ
AntiHBc Negativ

**Vaccinarea mamelor cu risc de
infecție în timpul sarcinii**

AgHBs POZITIV

Evaluare ADN-VHB

AND-VHB >10⁷UI/ml

AND-VHB <10⁷UI/ml

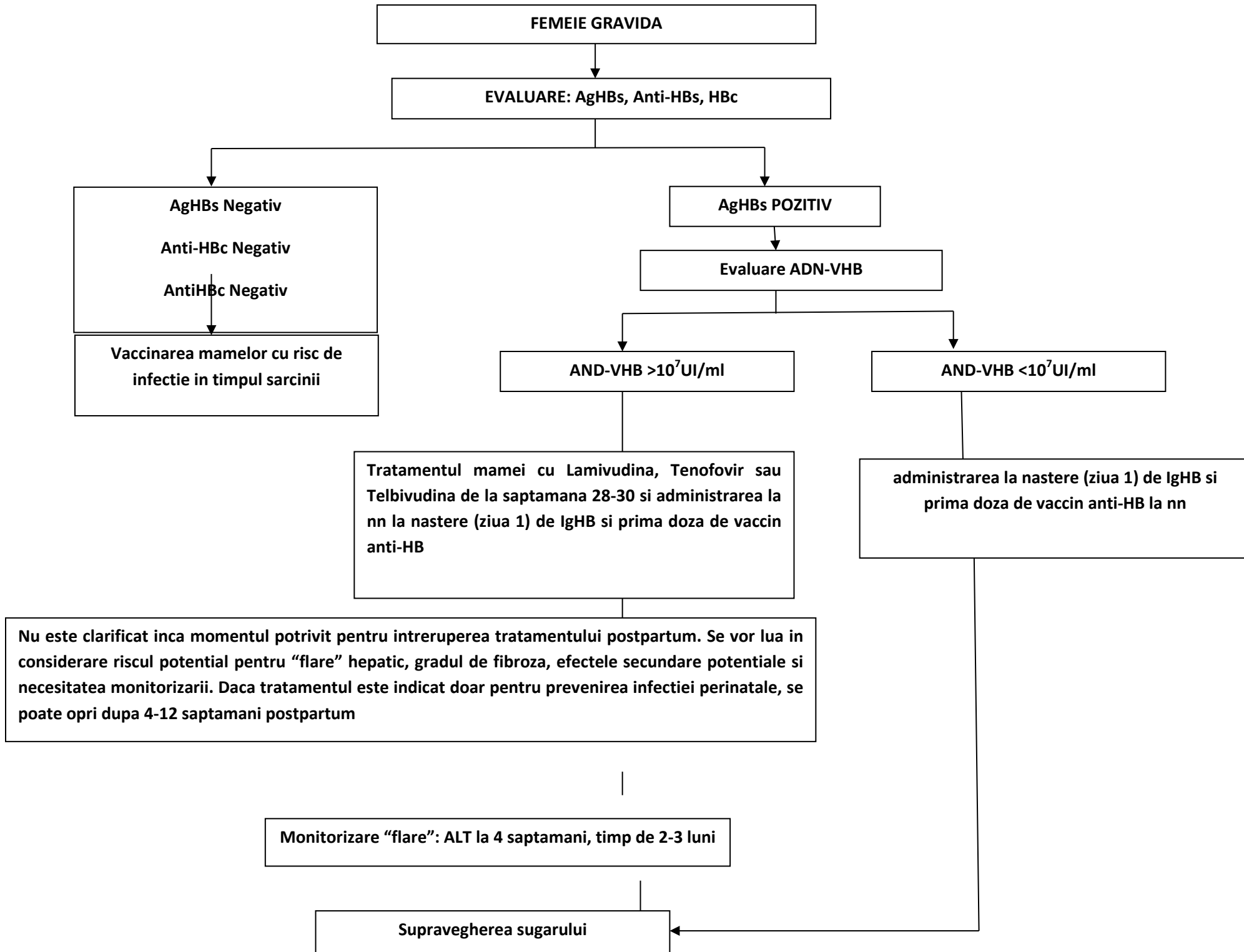
**Tratamentul mamei cu Lamivudina, Tenofovir sau
Telbivudina de la săptămâna 28-30 și administrarea la
nn la naștere (ziua 1) de IgHB și prima doză de vaccin
anti-HB**

**administrarea la naștere (ziua 1) de IgHB și
prima doză de vaccin anti-HB la nn**

**Nu este clarificat încă momentul potrivit pentru întreruperea tratamentului postpartum. Se vor lua în
considerare riscul potențial pentru “flare” hepatic, gradul de fibroză, efectele secundare potențiale și
necesitatea monitorizării. Dacă tratamentul este indicat doar pentru prevenirea infecției perinatale, se
poate opri după 4-12 săptămâni postpartum**

Monitorizare “flare”: ALT la 4 săptămâni, timp de 2-3 luni

Supravegherea sugarului



PROTOCOLUL TERAPEUTIC ÎN HEPATITĂ CRONICĂ ȘI CIROZĂ HEPATICĂ COMPENSATĂ CU VIRUS VHC (LB02B)

Diagnosticul, criteriile de eligibilitate, alegerea schemei terapeutice și urmărirea în cursul terapiei antivirale a pacienților cu hepatită cronică și ciroză hepatică compensată cu VHC

HEPATITA ACUTĂ CU VHC

Criterii de includere în tratament

- Biochimice:
 - ALT > N
- Virusologice:
 - AcHCVc-IgM pozitivi
 - ARN-VHC pozitiv

Schema de tratament

- Interferon pegylat alfa-2a 180 micrograme/săptămână + ribavirină:
 - 1.000 mg/zi la greutate corporală < 75 kg;
 - 1.200 mg/zi la greutate corporală > 75 kg, pe o durată de 24 de săptămâni;
 - Interferon pegylat alfa-2b 1,5 micrograme/kgc/săptămână + ribavirină:
 - 1.000 mg/zi la greutate corporală < 75 kg;
 - 1.200 mg/zi la greutate corporală > 75 kg,
- pe o durată de 24 de săptămâni cu monitorizarea ARN-VHC la 4, 12, 24 și 48 de săptămâni

HEPATITA CRONICĂ CU VHC

1. HEPATITA CRONICĂ CU VHC - PACIENȚI NAIVI

1.1. HEPATITA CRONICĂ CU VHC

Criterii de includere în tratament

- Biochimic:
 - ALT normale sau crescute;
- Virusologic:
 - ARN-VHC detectabil;
- Histologic:
 - Puncție biopsie hepatică, Fibromax cu: A \geq 1, F \geq 1 și/sau S \geq 1 sau Fibroscan F > 1
- Vârsta:
 - \leq 65 de ani;

- > 65 de ani - se va evalua riscul terapeutic în funcție de comorbidități*)

*) Se exclud de la terapia cu interferon pacienții cu:

- Boli neurologice;
- Boli psihice (demență etc.);
- Diabet zaharat decompensat;
- Boli autoimune;
- Boala ischemică coronariană sau insuficiența cardiacă severă necontrolată;
- Afecțiuni respiratorii severe, necontrolate:
- Hb < 11 g/dl;
- Număr de leucocite < 5.000/mm³;
- Număr de PMN < 1.500/mm³.

Schema de tratament

- Interferon pegylat alfa2a 180 micrograme/săptămână + ribavirină:
- 1.000 mg/zi la greutate corporală < 75 kg;
- 1.200 mg/zi la greutate corporală > 75 kg;

sau

- Interferon pegylat alfa2b 1,5 micrograme/kgc/săptămână + ribavirină:
- 1.000 mg/zi la greutate corporală < 75 kg;
- 1.200 mg/zi la greutate corporală > 75 kg.

Evaluarea răspunsului la tratament

Definiții ale răspunsului la tratament:

- RVR (Rapid Virologic Response/Răspuns viral rapid) = negativarea ARN-VHC după 4 săptămâni de terapie;
- EVR (Early Virologic Response/Răspuns viral precoce) = negativarea sau scăderea $\geq 2 \log_{10}$ a ARN-VHC după 12 săptămâni de terapie;
- non Response (Lipsa de răspuns) = scăderea ARN-VHC cu $< 2 \log_{10}$ la 12 săptămâni de tratament;
- Slow Response (Răspuns lent) = negativarea ARN-VHC la 24 de săptămâni de tratament;
- EOT (End of Treatment Response/Răspuns viral la sfârșitul tratamentului) = ARN-VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului;
- SVR (Sustained Virologic Response/Răspuns viral susținut) = ARN-VHC nedetectabil la 24 de săptămâni după terminarea terapiei;
- Breakthrough = ARN-VHC detectabil în cursul tratamentului, după obținerea EVR;
- Relapse (Recădere) = pozitivarea ARN-VHC după obținerea răspunsului viral la sfârșitul tratamentului.

Răspunsul inițial la terapie se apreciază:

- biochimic: ALT normal;
- virusologic: scăderea ARN-VHC cu ≥ 2 log sau sub limita de la 4, 12 sau 24 de săptămâni.

ARN-VHC se determină:

- la începutul terapiei;
- la 4 săptămâni de terapie;
- la 12 săptămâni de terapie dacă ARN-VHC a fost detectabil la 4 săptămâni;
- la 24 de săptămâni de terapie dacă nu s-a obținut negativarea, dar s-a obținut scăderea ≥ 2 log₁₀ a ARN-VHC după 12 săptămâni de terapie;
- la terminarea terapiei (48 de săptămâni de terapie din momentul negativării ARN-VHC);
- la 24 de săptămâni de la terminarea terapiei.

Durata tratamentului:

- 24 de săptămâni pentru genotipul 2 - 3 (+ ribavirină 800 mg/zi);
- 24, 48 sau 72 de săptămâni pentru genotipul 1 - 4, după cum urmează:
 - dacă ARN-VHC inițial este < 600.000 UI/ml și se obține RVR (ARN-VHC nedetectabil la 4 săptămâni), se efectuează 24 de săptămâni de tratament;
 - dacă la 12 săptămâni de la începerea terapiei ARN-VHC este nedetectabil, se continuă tratamentul până la 48 de săptămâni.
 - dacă la 12 săptămâni de la debutul terapiei ARN-VHC este detectabil dar a scăzut cu ≥ 2 log față de nivelul preterapeutic, se continuă terapia până la 24 de săptămâni, când se face o nouă determinare a ARN-VHC;
 - dacă ARN-VHC este pozitiv la 24 de săptămâni, terapia se oprește;
 - dacă ARN-VHC este negativ la 24 de săptămâni, se continuă tratamentul până la 72 de săptămâni.

1.2. COINFECTIA VHC-HIV

Criterii de includere în tratament:

- ca la monoinfecția cu VHC

Schema de tratament

- Dacă $CD4 > 200/mm^3$: terapie combinată interferon pegylat alfa2a/alfa2b + ribavirină (dozele uzuale) 48 de săptămâni
- Dacă $CD4 < 200/mm^3$: terapie HAART pentru creșterea CD4 la mai mult de $200\ cell/mm^3$, ulterior inițierea terapiei antivirale VHC (interferon pegylat alfa2a/alfa2b + ribavirină (dozele uzuale) 48 de săptămâni
- De evitat zidovudina datorită riscului de anemie și neutropenie
- De evitat didanozina la pacienții cu ciroză din cauza riscului de decompensare hepatică

- De evitat stavudina în special în asociere cu didanozina din cauza riscului crescut de acidoză lactică
- Nu este recomandabilă utilizarea inhibitorilor de protează în terapia combinată din cauza reducerii probabilității obținerii RVS
- Monitorizarea tratamentului ca la VHC

1.3. CIROZA COMPENSATĂ CU VHC

- Se tratează conform schemei terapeutice din hepatita cronică cu VHC.

1.4. MANIFESTĂRI EXTRAHEPATICE FĂRĂ BOALĂ HEPATICĂ

- Sunt de competența specialităților respective.

1.5. BOLNAVII CU TALASEMIE

- Pot primi tratament.

1.6. BOLNAVII CU HEMOFILIE

- Pot primi tratament sub strictă supraveghere medicală săptămânală și cu evaluarea constantă a riscului hemoragipar.

1.7. BOLNAVII DIALIZAȚI

- Pot primi tratament.

1.8. HEPATITA RECURENTĂ C POSTTRANSPLANT HEPATIC

Schema terapeutică, durata tratamentului, urmărirea pacientului, adaptarea dozelor în funcție de comportamentul hematologic al funcției renale, viremiei și răspunsului histologic se stabilesc în centrele specializate acreditate. În cazuri particulare și cu documentația corespunzătoare, durata tratamentului poate depăși 72 de săptămâni.

2. HEPATITA CRONICĂ CU VHC - PACIENȚI PRETRATAȚI

- Pacienții nonresponderi sau cu recădere după monoterapia cu interferon convențional se tratează cu terapie combinată cu interferon pegylat și ribavirină ca și pacienții naivi.
- Pacienții nonresponderi sau cu recădere după terapia combinată cu interferon convențional și ribavirină se tratează cu terapie combinată cu interferon pegylat și ribavirină ca și pacienții naivi.
- Pacienții cu recădere demonstrată conform definiției, după terapia combinată cu interferon pegylat și ribavirină, pot fi tratați cu interferon pegylat și ribavirină conform indicațiilor produselor.

Nu se vor retrata:

- nonresponderii;
- pacienții cu breakthrough patern.

Medicația adjuvantă terapiei antivirale în hepatitele cronice

TRATAMENTUL NEUTROPENIEI SECUNDARE TERAPIEI ANTIVIRALE

Utilizarea de Filgrastim pentru susținerea terapiei antivirale la doze optime

Schema de tratament - doze

- Se începe administrarea de filgrastim 5 micrograme/kgc/zi timp de 3 zile consecutiv dacă granulocitele scad la 1.000 mm^3 .
- Gr: $750 - 1.000 \text{ mm}^3$:
 - filgrastim 5 micrograme/kgc/zi timp de 3 zile;
 - doză întreagă de interferon.
- Gr: $500 - 750 \text{ mm}^3$
 - filgrastim 5 micrograme/kgc/zi timp de 3 zile;
 - reducerea dozei de interferon conform indicațiilor fiecărui produs.
- Gr: $< 500 \text{ mm}^3$
 - filgrastim 5 micrograme/kgc/zi timp de 3 zile;
 - întreruperea interferonului conform indicațiilor fiecărui produs.

Monitorizare

- Monitorizarea se realizează prin identificarea săptămânală a numărului de granulocite.

DCI:COMBINAȚIE NAPROXENUM + ESOMEPRAZOLUM

1. Indicații:

Combinația naproxen+esomeprazol este indicată la adulți în tratamentul simptomatic al pacienților cu osteoartrită, poliartrită reumatoidă și spondilită anchilozantă cu risc de apariție a ulcerului gastric și/sau duodenal ca urmare a administrării medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene, în prezența a cel puțin unui factor de risc gastro-intestinal.

2. Criterii de includere:

Factorii de risc pentru complicațiile gastro-intestinale induse de antiinflamatoarele nonsteroidiene (AINS) sunt:

- antecedente de ulcer gastro-duodenal;
- vârstă > 65 ani;
- doza crescută de AINS;
- asocierea acidului acetilsalicilic (inclusiv în doză mică), a glucocorticoizilor sau a anticoagulantelor orale;
- infecția cu *Helicobacter Pylori*.

3. Criterii de excludere

- Combinația naproxen+esomeprazol nu este adecvată pentru tratamentul durerii acute (de exemplu durere dentară, atac de gută).
- hipersensibilitate la substanțele active (naproxen, esomeprazol) sau la oricare dintre excipienți sau la benzimidazol
- antecedente de astm bronșic, urticarie sau reacții alergice induse de administrarea acidului acetilsalicilic sau a altor AINS
- gravide aflate în trimestrul al III-lea de sarcină
- insuficiență hepatică severă (de exemplu Childs-Pugh C)
- insuficiență renală severă (clearance creatinină < 30 ml/min)
- ulcer peptic activ
- hemoragii digestive, hemoragii cerebro-vasculare sau alte tulburări de coagulare
- tratamentul concomitent cu atazanavir și nelfinavir

4. Tratament

1 comprimat (500mg/20 mg) administrat per os de 2 ori pe zi.

5. Monitorizare

Pacienții trebuie strict monitorizați în scopul evaluării răspunsului terapeutic și a eventualelor efecte adverse care pot apărea în cursul tratamentului.

6. Prescriptori:

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitățile reumatologie, medicină internă, reabilitare medicală, ortopedie, geriatrie/gerontologie, medicina familiei.

DCI: ACIDUM ALENDRONICUM; ACIDUM RISEDRONICUM; ACIDUM ZOLENDRONICUM; COMBINAȚII (ACIDUM ALENDRONICUM + COLECALCIFEROLUM)*)

Osteoporoza este o afecțiune endocrină scheletică, sistemică, silențioasă și endemică având următoarele caracteristici:

- masa osoasă deficitară;
- deteriorarea microarhitecturii țesutului osos;
- creșterea gradului de fragilitate, elemente ce induc degradarea calității osoase și crește riscul de fractură.

Incidența este de 2 - 4 ori mai mare la femei decât la bărbați, estimându-se că una din două femei care vor atinge vârsta de 50 de ani va suferi o fractură osteoporotică pe perioada de viață rămasă. În ultimii ani s-a realizat că osteoporoza la bărbați nu este atât de rară precum se credea. Astfel, o treime din fracturile de șold apar la bărbați, iar la vârsta de 60 de ani riscul de fracturi la bărbați se apropie de cel al femeilor. Datorită impactului medical și socio-economic al osteoporozei, această boală reprezintă o problemă majoră de sănătate publică, care se va agrava în viitor, ca urmare a creșterii rapide a populației vârstnice, făcând din tratamentul preventiv și curativ o preocupare majoră.

Importanța clinică a osteoporozei este dată de apariția fracturilor de antebraț, de corp vertebral și de șold. Cea mai gravă este fractura de șold, ca urmare a morbidității sale crescute, a mortalității care i se asociază și a costului ridicat al serviciilor de sănătate. Fracturile vertebrelor, antebrațului și ale părții superioare a humerusului stau de asemenea la baza unei morbidități considerabile și, fiind întâlnite mai des decât fracturile de șold, au consecințe dificile și de durată asupra calității vieții. Celelalte fracturi sunt la fel de frecvente în cazul osteoporozei, dar sunt mai puțin importante.

Prin urmare, obiectivul real al tratamentului osteoporozei constă în creșterea calității osului pentru a reduce incidența fracturilor osteoporotice, ameliorând calitatea vieții și reducând costurile (directe și indirecte) necesare îngrijirii fracturilor osteoporotice (în special a celor de șold). Diagnosticul bolii se bazează pe aprecierea cantitativă a densității minerale osoase (DMO), determinant major al rezistenței osoase, dar semnificația clinică este dată de apariția fracturilor.

Criteriile OMS pentru osteoporoză prin determinarea DMO prin absorbtimetrie duală cu raze X (DEXA):

- osteoporoză: scor T sub - 2,5 DS
- osteoporoză severă: scor T sub - 2,5 DS plus cel puțin o fractură osteoporotică de fragilitate.

Evaluarea trebuie făcută la următoarele categorii de pacienți:

- toate femeile peste 65 de ani;
- persoane cu fracturi de fragilitate în antecedente;
- femei în peri- și postmenopauză care acumulează factori de risc pentru apariția fracturilor;
- pacienți cu boli care induc osteoporoza secundară.

Managementul osteoporozei include:

- măsuri generale privind mobilitatea și căderile;
- nutriție adecvată, cu aport corect proteic; suplimentare cu calciu și vitamina D;

- tratament farmacologic.

Mai multe clase terapeutice fac parte din arsenalul farmacologic: SERM (raloxifen), bifosfonații (alendronat, risedronat, ibandronat, zoledronat), ranelatul de stronțiu, agenți derivați din parathormon (teriparatide, PTH 1-84), calcitonina, tibolonul.

I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN PROGRAMUL "TRATAMENTUL BOLNAVILOR CU OSTEOPOROZĂ"

1. Categoriile de pacienți eligibili:

- pacienți diagnosticați cu osteoporoză: scor T sub - 2,5 DS astfel:

CRITERII DE INCLUDERE ÎN PROGRAM

Medicament	DEXA Scor T sub	Fracturi de fragilitate*
Acidum Alendronicum	- 2,7 DS	
Alendronat + vitamina D3	- 2,7 DS	
Acidum Zolendronicum	- 2,7 DS	
Acidum Risedronicum	- 2,7 DS	

Raloxifen	- 2,5 DS	
Alfacalcidol	- 2,5 DS	
Calcitriol	- 2,5 DS	

Estradiol	Histerectomie totală	
-----------	----------------------	--

Estradiol + Dienogest	Insuficiență ovariană		
	precoce + 3 - 5 ani		
	postmenopauză		
Tibolon	- 2,5 DS		

2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului antiosteoporotic:

- examinare clinică completă;
- evaluarea factorilor de risc;
- determinarea DMO prin DEXA;
- hemoleucograma completă;
- analize biochimice - calcemie, fosfatemie, proteine totale, enzime hepatice, creatinină, ionogramă sanguină, calciuria, fosfataza alcalină;
- markerii biochimici ai turnoverului osos.

3. Evaluări complementare (nu mai vechi de 6 luni) obligatoriu prezente în dosarul pacientului pentru inițierea tratamentului cu agenți terapeutici antiosteoporotici dacă se suspectează o cauză secundară de osteoporoză prin determinarea în funcție de caz:

- TSH, fT4;
- Parathormon seric;
- 25 (OH) vitamina D serică;
- cortizol liber urinar sau teste adiționale statice și dinamice pentru diagnosticul hipercorticismului;
- LH, FSH, prolactina, estradiol la femeie, testosteron la bărbat;
- alte teste pentru cauze secundare de osteoporoză.

II. Criterii de prioritizare pentru programul "TRATAMENTUL BOLNAVILOR CU OSTEOPOROZĂ"

- pacientele care prezintă fracturi de fragilitate sau cumul de factori de risc.

III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI CU AGENȚI TERAPEUTICI ANTIOSTEOPOROTICI

Mai multe clase terapeutice fac parte din arsenalul farmacologic: SERM (raloxifen), bifosfonații (alendronat, risedronat, zoledronat), tibolonul. Schema de administrare este specifică fiecărui produs în parte conform recomandărilor medicale.

IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENȚILOR DIN PROGRAMUL TERAPEUTIC CU AGENȚI ANTIOSTEOPOROTICI:

Reevaluările pentru monitorizarea pacienților din programul terapeutic cu agenți terapeutici antiosteoporotici vor fi efectuate de un **medic specialist endocrinolog**.

Perioadele de timp la care se face evaluarea (monitorizarea sub tratament):

- evaluare DEXA anuală;
- markeri de turnover osos la 6 luni;
- analize biochimice - calcemie, fosfatemie, proteine totale, enzime hepatice, creatinină, ionogramă sanguină, calciuria, fosfataza alcalină.

Diagnosticul și urmărirea evoluției pacienților cu osteoporoză se face numai prin tomodensitometrie osoasă (echodensitometria osoasă nu constituie un argument de introducere în program, fiind doar o investigație de screening cu rezultate relative).

Aparatele DEXA necesită a fi calibrate periodic și folosite doar de cei care au certificate de competență și aviz de CNCAM. De asemenea, sunt cazuri în care un diagnostic corect necesită completarea investigațiilor prin determinarea markerilor osoși: 25-OH vitamina D, osteocalcina, fosfataza alcalină, beta-crosslaps etc.

Diagnosticul și eficiența terapiei se controlează prin DXA făcută anual.

V. CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) A TRATAMENTULUI CU AGENȚI TERAPEUTICI ANTIOSTEOPOROTICI:

1. - Pacienți cu contraindicații la tratamentul cu agenți terapeutici antiosteoporotici - vezi protocolul terapeutic pentru fiecare clasă de medicamente.
2. - apariția reacțiilor adverse la tratament - vezi protocolul terapeutic pentru fiecare clasă de medicamente.
3. - complianța scăzută la tratament și monitorizare.
4. - durata terapiei peste 3 - 5 ani pentru bifosfonați.

În condițiile unei eficacități terapeutice minimale (scor T staționar) sau ineficiență terapeutică (scor T mai mic comparativ cu cel inițial) se va schimba produsul, condiție valabilă pentru oricare din preparatele medicamentoase antiosteoporotice.

DCI ATALUREN

I.INDICAȚII TERAPEUTICE

Ataluren este indicat în tratamentul pacienților ambulatorii cu vârsta de 5 ani și peste cu distrofie musculară Duchenne determinată de o mutație de tip nonsens la nivelul genei distrofinei. Tratamentul cu Ataluren se va adauga tratamentului preexistent, incluzand tratamentul cu corticosteroizi., terapia fizica.

Pacienții cu DMD, fără mutație nonsens, NU trebuie să primească ataluren.

Pacientilor, parintilor sau tutorilor legali (in funcție de varsta pacientului) trebuie sa li se prezinte criteriile de includere si excludere din tratamentul cu Ataluren, inainte de inceperea tratamentului !

II.CRITERII DE INCLUDERE*

- VARSTA: pacienți cu vârsta de 5 ani și peste
- DIAGNOSTIC : distrofie musculară Duchenne, cauzată de o mutație nonsens la nivelul genei distrofinei (nmDMD) (Prezența unei mutații nonsens în gena distrofinei trebuie determinată prin testare genetică)
- ETAPA EVOLUTIVA : pacientul trebuie sa aiba capacitate de deplasare pastrata (merge 10 pași fără sprijin)
- CONSIMTAMANT INFORMAT: tratamentul va fi inceput numai dupa ce pacientii /parintii sau tutorii au semnat consimtamantul informat privind administrarea medicamentului si criteriile de includere, excludere si oprire a tratamentului, precum si acceptul de a se prezenta periodic la evaluarile standardizate,, inainte de inceperea tratamentului

*Pentru includerea in programul de tratament, medicul Neurolog Pediatru sau Neurolog (pentru pacientii peste 18 ani) din unul dintre Centrele de referinta nominalizate in Protocol va intocmi dosarul pacientului, care va fi transmis medicului neurolog pediatru (inclusiv neuropsihiatri infantili) sau neurolog din teritoriu in vederea initierii tratamentului.

III.CRITERII DE EXCLUDERE

- VARSTA : sub 5 ani
- DIAGNOSTIC : pacienții cu distrofie musculara Duchenne care nu prezintă o mutație nonsens nu trebuie să primească ataluren
- Pacienti cu hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- ETAPA EVOLUTIVA : Pacienti cu distrofie Musculara Duchene care si-au pierdut capacitatea de deplasare (nu merg 10 pasi fara sprijin)
- CONSIMTAMANT INFORMAT : refuzul semnarii de catre pacienti/parinti, tutori a consimtamantului informat privind administrarea medicamentului si criteriile de includere, excludere si oprire a tratamentului, precum si a acceptarii de a se prezenta periodic la evaluarile standardizate, inainte de inceperea tratamentului

IV.CRITERII DE OPRIRE A TRATAMENTULUI

- Pacient necompliant la evaluarile periodice (mai putin de 2 prezentari in 14 luni)
- Daca un pacient pierde ambulatia (de ex nu mai poate sta in picioare cu sustinere si devine complet dependent de scaunul rulant) pentru toate activitatile din casa sau din afara casei (cauza pierderii ambulatiei nefiind accident sau boala intercurenta), pentru o durata de timp mai mare de 6 luni, medicul trebuie sa discute cu familia oprirea tratamentului cu ataluren. Tratamentul trebuie oprit nu mai tarziu **de 6 luni** dupa ce a devenit non-ambulator. Urmarirea pacientilor

se va face in continuare conform standardelor de ingrijire europene. Pacientii trebuie sa vina in continuare la cel putin 2 vizite de monitorizare in 14 luni.

- Renunțare a pacientului
- Întrerupere din cauza reacțiilor adverse.

Utilizarea concomitentă a aminoglicozidelor administrate intravenos este contraindicata. Dacă este necesar tratamentul intravenos cu aminoglicozide, trebuie întrerupt tratamentul cu ataluren. Tratamentul se poate relua la 2 zile după administrarea aminoglicozidelor.

V.DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

Ataluren trebuie administrat pe cale orală în 3 doze, în fiecare zi.

Prima doză trebuie luată dimineața, a doua la prânz și a treia seara. Intervalele recomandate dintre doze sunt de 6 ore între doza de dimineață și cea de prânz, de 6 ore între doza de prânz și cea de seară și de 12 ore între doza de seară și prima doză din ziua următoare.

Doza recomandată este de 10 mg/kg greutate corporală dimineața, de 10 mg/kg greutate corporală la prânz și de 20 mg/kg greutate corporală seara (pentru obținerea unei **doze totale zilnice de 40mg/kg greutate corporală**).

Ataluren este disponibil sub formă de plicuri a câte 125 mg, 250 mg sau 1 000 mg. În tabelul de mai jos sunt informațiile privind concentrația (concentrațiile) de substanță din plic care trebuie utilizată (utilizate) pentru obținerea dozei recomandate în raport cu intervalul de greutate corporală/zi.

Interval de greutate corporală (kg)		Număr de plicuri								
		Dimineața			Prânz			Seara		
		Plicuri de 125 mg	Plicuri de 250 mg	Plicuri de 1000 mg	Plicuri de 125 mg	Plicuri de 250 mg	Plicuri de 1000 mg	Plicuri de 125 mg	Plicuri de 250 mg	Plicuri de 1000 mg
12	14	1	0	0	1	0	0	0	1	0
15	16	1	0	0	1	0	0	1	1	0
17	20	0	1	0	0	1	0	0	1	0
21	23	0	1	0	0	1	0	1	1	0
24	26	0	1	0	0	1	0	0	2	0
27	31	0	1	0	0	1	0	1	2	0
32	35	1	1	0	1	1	0	1	2	0
36	39	1	1	0	1	1	0	0	3	0
40	44	1	1	0	1	1	0	1	3	0
45	46	0	2	0	0	2	0	1	3	0
47	55	0	2	0	0	2	0	0	0	1
56	62	0	2	0	0	2	0	0	1	1
63	69	0	3	0	0	3	0	0	1	1
70	78	0	3	0	0	3	0	0	2	1
79	86	0	3	0	0	3	0	0	3	1
87	93	0	0	1	0	0	1	0	3	1
94	105	0	0	1	0	0	1	0	0	2

10 6	11 1	0	0	1	0	0	1	0	1	2
11 2	11 8	0	1	1	0	1	1	0	1	2
11 9	12 5	0	1	1	0	1	1	0	2	2

Mod de administrare:

Ataluren trebuie administrat pe cale orală după amestecarea medicamentului, pentru a se obține o suspensie, într-un lichid sau în alimente semi-solide. Plicurile trebuie deschise numai în momentul pregătirii dozei. Întregul conținut din fiecare plic trebuie amestecat cu cel puțin 30 ml de lichid (apă, lapte, suc de fructe) sau cu 3 linguri de aliment semi-solid (iaurt sau sos de mere). Doza pregătită trebuie omogenizată bine înainte de administrare. Cantitatea de lichid sau de aliment semi-solid poate fi crescută după preferința pacientului. Pacienții trebuie să ia doza în întregime.

VI.MONITORIZAREA PACIENȚILOR ÎN CADRUL PROGRAMULUI DE TRATAMENT CU ATALUREN

La includerea în Programul de tratament cu ataluren se documentează următoarele :

- Rezultatul analizei genetice care confirmă mutația nonsens la nivelul genei distrofinei
- Creatinina serică, azot ureic sanguin și monitorizarea cistatinei C
- Colesterolul total, LDL, HDL și trigliceridele
- Evaluare clinică conform Fisei de evaluare clinică inițială

Monitorizarea pacientului pe parcursul tratamentului cu ataluren :

- În luna a 3 a și luna a 9 a a fiecărui an de tratament de către medicul curant
- În luna a 6 a și luna a 12 a fiecărui an de tratament într-unul din Centrele de referință pentru boli neuro-musculare

Evaluarea va cuprinde:

- Evaluare clinică conform fisei clinice de monitorizare (Fisa de evaluare clinică follow-up) la fiecare 3 luni, conform standardului de îngrijire
- la interval de la 6 luni:
 - creatinina serică, azot ureic sanguin și monitorizarea cistatinei C
 - tensiunea arterială sistolică și diastolică în stare de repaus la bolnavii cu nmDMD care primesc Ataluren concomitent cu corticosteroizi
- la interval de 12 luni: colesterolul total, LDL; HDL; trigliceride

VII.PRESCRIPTORI:

Medici din specialitatea neurologie și neurologie pediatrică (inclusiv neuropsihiatrii infantili) cu experiență în diagnosticul și controlul terapeutic al distrofiei musculare Duchenne la copii și adulți.

1. Dosarul pacientului pentru inițierea tratamentului este realizat în Centrul de referință. Acesta se trimite împreună cu pacientul în centrele de referință de boli neuro-musculare. **Se completează fisa clinică de evaluare inițială.**
2. Recomandarea pentru inițierea tratamentului se face de către medicii din centrele de referință de boli neuromusculare după evaluarea pacientului, întocmirea dosarului de inițiere **pentru confirmarea diagnosticului de certitudine**. Se menționează perioada pentru care va fi prescris tratamentul și care nu va fi mai mare de 6 luni.

3. Dosarul pacientului se transmite in copie medicului din teritoriul in vederea inițierii tratamentului –completarea Formularului specific in conformitate cu prevederile legale în vigoare și emiterea prescripției medicale electronice pe perioade de maxim 30/31 de zile.
4. Eliberarea medicamentului se face prin furnizorii de medicamente , respectiv farmaciile cu circuit deschis.
5. In luna a 6 a si luna a 12 a fiecarui an de tratament se face evaluare multidisciplinara in centrul de referință conform standard of care. Medicul curant va transmite centrului de referință o copie după evaluarea la 3 luni, respectiv după evaluarea la 9 luni. Centrul de referință transmite medicului curant recomandarea de continuare a medicatiei pentru 6 luni sau recomandarea de întrerupere a tratamentului.

MENTIUNE - medicul curant din teritoriu va monitoriza pacientul si va pastra legatura cu familia; daca apare un eveniment (de exemplu pierderea ambulatiei de o perioada 0-6 luni sau eveniment advers major sau reactie alergica la medicate - a se vedea criteriile de excludere sau de oprire a medicatiei - va semnala acest lucru si va trimite pacientul la Centrul de referinta pentru reevaluare. In caz de deces al pacientului – medicul curant va anunta imediat centrul de referinta.

Centre de referinta pentru boli neuromusculare

- Spitalul Clinic de Psihiatrie "Prof. dr. Al. Obregia" București - Secția clinică de neurologie pediatrică
- Spitalul Clinic de Copii "Dr. V. Gomoiu" București - Secția clinică de neurologie pediatrică
- Spitalul Universitar de Urgenta Bucuresti – Clinica Neurologie (pentru pacientii ajunsi la varsta adulta)

DOSARUL DE INITIERE A TRATAMENTULUI VA CONȚINE URMATOARELE DOCUMENTE:

- datele de identificare (copii după certificat de naștere, carte de identitate)
- Fisa clinica de evaluare initiala
- Consimțământul informat al părintelui (tutorelui legal) al copilului sau al pacientului (dacă are vârsta peste 18 ani)
- buletin de testare genetică care să ateste distrofiei musculare Duchenne cu mutație genetică nonsens, semnată și parafată de un medic specialist genetician
- buletinele investigatiilor paraclinice si a explorarilor functionale prevazute in Fișa clinică de evaluare inițială”

Centrul de referinta pentru boli neuromusculare.....

**Fisa clinica de evaluare initiala in vederea includerii in tratament cu Ataluren a
pacientilor cu Distrofie musculara progresiva tip Duchenne/Becker**

**Nume
Prenume**

Data evaluarii

Diagnostic

Data nasterii

Adresa

Telefon

Nume mama

Nume tata

**Frați (nume, varsta)
Surori (nume, varsta)
Arbore genealogic**

Antecedente heredocolaterale de boala musculara

Antecedente fiziologice

DPM

Varsta la care a fost diagnosticat

Institutia unde a fost diagnosticat

ISTORIC

- motivul prezentarii la medic
- Elementele de debut pot fi:
 - deficit muscular

- hipertrofie musculara
- mers pe varfuri
- mialgii/crampe
- mioglobinuria
- disfunctie cognitive
- intarziere in dezvoltarea psihomotorie
- CK crescute asimptomatic
- Complicatii la anestezie
- Diagnostic prenatal

EXAMEN CLINIC:

- **Greutate**
- **Inaltime**
- **Perimetru cranian**
- **evaluarea fortei musculare:** se va folosi scala de evaluare de la 0-5 (Medical Research Council of Great Britain)

0 – nu se detecteaza activitate musculara

1 – o contractie foarte greu detecatabila

2 – miscarile se pot efectua doar in planul gravitational

3 – miscari antigravitationale posibile, dar nu impotriva rezistentei

4 – miscari impotriva rezistentei dar cu forta mai mica decat normal

5 – forta normala

Mers		
Manevra Gowers		
Forta musculara segmentara Centura pelvina	Stanga	Dreapta
	Pozitie sezanda	
Flexia coapsei		
Extensia gambei		
Flexia dorsala		
Eversia plantei		
Inversia plantei		
	Decubit ventral	
Extensia coapsei		
Flexia gambe		
Flexia plantara a picior		
	Decubit lateral	
Abductia coapsei		
	Pozitie sezanda	
Forta musculara centura scapulara		
Abductia umar		
Flexia cot (antebrat)		
Flexia mainii		

Extensia mainii		
Abductia policelui		
	Decubit ventral	
Rotatia externa umar		
	Decubit dorsal	
Extensia antebrat		
	Decubit ventral	
Extensia gat		
	Decubit dorsal	
Flexia gat		
ROT membre superioare		
ROT membre inferioare		
Hipertrofie muschi		
Atrofii		
Tulburari trofice (contracturi)		
Scolioza		

➤ **Evaluare functionala:**

Umeri și membre superioare	
1. Plecând de la postura de ortostatism cu brațele pe lângă corp, pacientul poate face abducția brațelor în formă de cerc, ca să se atingă deasupra capului	
2. Poate ridica brațele deasupra capului doar cu coatele în flexie sau folosind mușchii accesori	
3. Nu poate ridica mâinile deasupra capului dar poate duce la gură un pahar cu apă de 250 ml (folosind ambele mâini dacă este necesar)	
4. Poate duce mâinile la gură dar nu poate duce la gură un pahar cu apă de 250 ml	
5. Nu poate ridica mâinile la nivelul gurii dar le poate folosi pentru a ține un stilou sau pentru a-l ridica de pe masa	
6. Nu poate duce mâinile la gură și nici nu le poate folosi în scopuri funcționale	
Șolduri și membre inferioare	
1. Merge și urcă scările fără ajutor	
2. Merge și urcă scările cu ajutorul brațelor	
3. Merge și urcă scările încet cu ajutorul brațelor Urcă patru trepte în mai mult de 4 secunde	
4. Merge fără ajutor și se poate ridica de pe scaun dar nu poate urca scările	
5. Merge fără ajutor dar nu se poate ridica de pe scaun și nu poate urca scările	
6. Merge doar cu ajutor	
7. Este imobilizat în scaunul cu rotile	
8. Este imobilizat la pat	

➤ **Evaluare functionala (timp in sec)**

- se ridica din decubit ventral
- alearga 9 m

- urca 4 trepte (cu ajutorul balustradei sau nu)
- **Test mers timp de 6 minute (in metri)**
- **Evaluarea functionala va fi completata cu Scala de evaluare a funcției motorii North Star Ambulatory Assessment (pentru comparatie cu studii europene in desfasurare) – existenta in anexa)**
- **Examen psihologic:**
 - QI
 - Tulburari de vorbire
 - Tulburari de comportament
 - ADHD
 - Autism
 - Tulburare pervaziva de dezvoltare
 - Tulburare depresiva
 - Tulburare de invatare
 - Intarziere mintala
- **Tulburari de somn**

EXAMENE PARACLINICE

- **Teste genetice**
 - ca prim test diagnostic
 - al doilea test diagnostic
 - ce metoda s-a folosit
 - Rezultatul analizei genetice care confirmă mutația nonsens la nivelul genei distrofinei
- **Uzuale (pentru statusul biologic)**
- **Transaminaze**
- **Enzime musculare**
- **Creatinina serică, azot ureic sanguin și monitorizarea cistatinei C**
- **Colesterolul total, LDL, HDL și trigliceridele**
- **Biopsie musculara**
 - ca prim test diagnostic (inaintea testarii genetice)

- ca al doilea test diagnostic (dupa testarea genetica)
- muschiul unde s-a efectuat (deltoid, biceps, cvadriceps, gastrocnemian, alt muschi)
- data biopsiei (varsta la care s-a efectuat)
- nu s-a efectuat
- **Rezultat biopsie musculara (daca s-a efectuat)**
 - Imunohistochimie
 - Testare prin metoda Immunoblot (western blot)
 - Cantitate de distrofina – Normala/scazuta/nu s-a efectuat
 - Marimea distrofinei –
 - Daca avem un raport in % -
 - Utrofina- prezenta/absenta/modificata cantitativ
- **Evaluare cardiaca**
 - EKG
 - Ecografie cardiaca: Fractia de ejectie a VS
- **Evaluarea functiei respiratorii** (dupa varsta de 6 ani in functie de intelect si cooperare)
 - Spirometrie: capacitate vitala, volumul expirator fortat

ALTE PROBLEME MEDICALE (FRACTURI, ETC)

Evaluare frate

- clinica
- CK
- genetica

Evaluare sora

Evaluare mama

- clinica
- CK
- Genetica

Consimtamantul de la parinti si/sau pacient de a inregistra datele in registrul national

TRATAMENT CORTICOTERAPIC:

- Tip corticoterapie, doza, de cand ia tratament.....

➤ **Reactii adverse.....**

➤ **Alte tratamente.....**

SE RECOMANDA:

ATALUREN – doza

Medic centru de referinta,
Sematura, parafa

Data completarii Fisei de initiere,

☐ Unitatea sanitara

☐ Centrul de referinta pentru boli neuromusculare.....

**Fisa clinica de monitorizare a pacientului cu Distrofie musculara progresiva tip
Duchenne/Becker in tratament cu Ataluren**

Tip evaluare

Medic curant: ☐ 3 luni ☐ 9 luni anul tratamentului cu Ataluren (1, 2,...).....

Centrul de referinta ☐ 6 luni ☐ 12 luni anul tratamentului cu Ataluren (1, 2,...).....

Nume

Prenume

Data evaluarii

Data nasterii

Adresa

Telefon

Nume mama

Nume tata

Varsta la care a fost diagnosticat

EXAMEN CLINIC¹

- **Greutate**
- **Inaltime**
- **Perimetru cranian**
- **evaluarea fortei musculare:** se va folosi scala de evaluare de la 0-5
(Medical Research Council of Great Britain)

0 - nu se detecteaza activitate musculara

1- o contractie foarte greu detecabila

2 – miscarile se pot efectua doar in planul gravitational

3 – miscari antigravitationale posibile, dar nu impotriva rezistentei

4 – miscari impotriva rezistentei dar cu forta mai mica decat normal

5 – forta normala

Mers	
Manevra Gowers	

¹ Se completează la evaluarile de 3, 6 , 9 si 12 luni ale fiecarui an de tratament cu Ataluren

Forta musculara segmentara Centura pelvina	Stanga	Dreapta
	Pozitie sezanda	
Flexia coapsei		
Extensia gambei		
Flexia dorsala		
Eversia plantei		
Inversia plantei		
	Decubit ventral	
Extensia coapsei		
Flexia gambe		
Flexia plantara a picior		
	Decubit lateral	
Abductia coapsei		
	Pozitie sezanda	
Forta musculara centura scapulara		
Abductia umar		
Flexia cot (antebrat)		
Flexia mainii		
Extensia mainii		
Abductia polixelui		
	Decubit ventral	
Rotatia externa umar		
	Decubit dorsal	
Extensia antebrat		
	Decubit ventral	
Extensia gat		
	Decubit dorsal	
Flexia gat		
ROT membre superioare		
ROT membre inferioare		
Hipertrofie muschi		
Atrofii		
Tulburari trofice (contracturi)		
Scolioza		

➤ **Evaluare functionala:**

Umeri și membre superioare	
1. Plecând de la postura de ortostatism cu brațele pe lângă corp, pacientul poate face abducția brațelor în formă de cerc, ca să se atingă deasupra capului	
2. Poate ridica brațele deasupra capului doar cu coatele în flexie sau folosind mușchii accesori	

3. Nu poate ridica mâinile deasupra capului dar poate duce la gură un pahar cu apă de 250 ml (folosind ambele mâini dacă este necesar)	
4. Poate duce mâinile la gură dar nu poate duce la gură un pahar cu apă de 250 ml	
5. Nu poate ridica mâinile la nivelul gurii dar le poate folosi pentru a ține un stilou sau pentru a-l ridica de pe masa	
6. Nu poate duce mâinile la gură și nici nu le poate folosi în scopuri funcționale	

Șolduri și membre inferioare	
1. Merge și urcă scările fără ajutor	
2. Merge și urcă scările cu ajutorul brațelor	
3. Merge și urcă scările încet cu ajutorul brațelor Urcă patru trepte în mai mult de 4 secunde	
4. Merge fără ajutor și se poate ridica de pe scaun dar nu poate urca scările	
5. Merge fără ajutor dar nu se poate ridica de pe scaun și nu poate urca scările	
6. Merge doar cu ajutor	
7. Este imobilizat în scaunul cu roțile	
8. Este imobilizat la pat	

➤ **Evaluare functională (timp în sec)**

- se ridică din decubit ventral
- aleargă 9 m
- urcă 4 trepte (cu ajutorul balustradei sau nu)

➤ **Test mers timp de 6 minute (în metri)**

➤ **Evaluarea functională va fi completată cu Scala de evaluare a funcției motorii North Star Ambulatory Assessment (pentru comparație cu studii europene în desfășurare) – existentă în anexa)**

➤ **Examen psihologic**

– QI

- Tulburări de vorbire
- Tulburări de comportament
- ADHD
- Autism
- Tulburare pervazivă de dezvoltare
- Tulburare depresivă
- Tulburare de învățare

- Intarziere mintala
- **Tulburari de somn**
- **Tensiunea arterială sistolică și distolică** în stare de repaus (la bolnavii cu nmDMD care primesc Ataluren concomitent cu corticosteroizi)....
- **Alte probleme medicale (fracturi, etc)**

EXAMENE PARACLINICE²:

- **la evaluarile de 6 si 12 luni**
 - Uzuale (pentru statusul biologic)
 - creatinina serică, azot ureic sanguin și monitorizarea cistatinei C
 - Transaminaze
 - Enzime musculare
- **la evaluarea de 12 luni:** colesterolul total, LDL; HDL; trigliceride
- **Evaluare cardiaca – la evaluarea de 12 luni**
 - **EKG**
 - **Ecografie cardiaca:** Fractia de ejectie a VS

Nota:

- evaluarea cardiaca la 2 ani sub varsta de 10 ani
- dupa varsta de 10 ani evaluare cardiaca completa o data pe an
- evaluare cardiaca completa la aparitia semnelor cardiace (acestea pot fi discrete si nespecifice: scadere in greutate, tuse, varsaturi, ortopnee) de catre un specialist cardiolog pentru tratament de specialitate
- pacientii care au tratament cu prednison necesita o supraveghere mai atenta cardiaca datorita cresterii in greutate si HTA
- trebuie facuta inainte de orice interventie chirurgicala majora si intraoperator

- **Evaluarea functiei respiratorii - dupa varsta de 11 ani- **periodicitate anuala, la evaluarea de 12 luni****

-Spirometrie: capacitate vitala, volumul expirator fortat

TRATAMENT CORTICOTERAPIC:

- **Tip corticoterapie, doza, de cand ia tratament.....**
- **Reactii adverse.....**
- **Alte tratamente.....**

² Se completează la evaluările de 6 și 12 luni ale fiecărui an de tratament cu Ataluren

SE RECOMANDA³:

☐ continuarea tratamentului cu ATALUREN – doza

☐ intreruperea tratamentului cu Ataluren

Medic curant/ medic Centru de referinta,
Sematura, parafa

Data completarii Fisei de monitorizare,

³ Se completeaza doar la evaluarile de 6 si 12 luni, efectuate in Centrul de referinta

**FORMULAR PENTRU CONSIMTAMANTUL PACIENTULUI CU DISTROFIE
MUSCULARĂ DUCHENNE, CAUZATĂ DE O MUTAȚIE NONSENS LA
NIVELUL GENEI DISTROFINEI nmDMD)
Privind tratamentul cu Ataluren (TRANSLARNA)**

Subsemnatul(a), cu CI/BI
....., parinte/tutore legal al copilului

....., cu **CNP**diagnosticat cu **distrofie musculară Duchenne, cauzată de o mutație nonsens la nivelul genei distrofinei (nmDMD)** am fost informat de catre privind tratamentul medical al distrofiei musculare Duchenne cu ataluren (TRANSLARNA)

Translarna este un medicament care conține substanța activă ataluren. Translarna este disponibil în 3 concentrații, fiecare conținând 125 mg, 250 mg și 1000 mg de substanță activă, denumită ataluren. Celelalte componente sunt: polidextroză (E1200), macrogol, poloxamer, manitol (E421), crospovidonă, hidroxietil celuloză, aromă artificială de vanilie (maltodextrină, arome artificiale și propilen glicol), dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551), stearat de magneziu.

Translarna se utilizează în tratamentul distrofiei musculare Duchenne care este determinată de un defect genetic specific care afectează funcția musculară normală.

Translarna se utilizează pentru tratarea pacienților cu vârste de 5 ani și peste, care au capacitatea de a se deplasa.

Distrofia musculară Duchenne este cauzată de modificări genetice, care conduc la apariția unei anomalii a unei proteine din mușchi, denumită distrofină, care este necesară pentru funcționarea adecvată a mușchilor. Translarna activează producerea distrofinei funcționale și ajută la funcționarea corespunzătoare a mușchilor. Acest efect a fost demonstrat în cadrul unor studii clinice care au stat la baza aprobării de către Agentia Europeana a Medicamentului, a primei și singurei terapii medicamentoase pentru distrofie musculară Duchenne, cauzată de o mutație nonsens la nivelul genei distrofinei.

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Copilul este posibil să manifeste una sau mai multe dintre următoarele reacții adverse după ce ia Translarna:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10) cefalee, greață, vărsături
Reacții adverse frecvente (pot afecta mai puțin de 1 persoană din 10) apetit alimentar scăzut, pierdere în greutate, amețeli, tensiune arterială crescută, tuse, sângerări nazale, constipație, diaree, flatulență, regurgitație, disconfort stomacal, dureri stomacale, erupții cutanate, dureri de brațe sau picioare, chist renal, urinare cu frecvență anormală, urinare involuntară, culoare anormală a urinei, febră, oboseală.

Reacții adverse cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile) creșteri ale concentrațiilor de lipide din sânge, creșteri ale rezultatelor testelor funcției renale.

Tratamentul cu ataluren (Translarna) nu este indicat la copii cu vârsta sub 5 ani, deoarece nu a fost testat la acest grup de pacienți.

Tratamentul cu ataluren (Translarna) nu trebuie luat dacă copilul e alergic la ataluren sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament sau dacă copilul primește tratament cu anumite antibiotice, cum ar fi gentamicină, tobramicină sau streptomycină prin injecție intravenoasă.

Ataluren (Translarna) poate afecta modul de acțiune al altor medicamente. Spuneți medicului dumneavoastră dacă copilul a luat sau s-ar putea să ia alte medicamente. În special, nu se administrează Translarna cu antibioticele gentamicină, tobramicină sau streptomicină administrate prin injecție. Acestea pot afecta funcția renală a copilului. Spuneți medicului dacă copilul se afla în tratament cu oricare dintre următoarele medicamente:

- aciclovir prescris pentru tratamentul vărsatului de vânt [varicelă],
- adefovir prescris pentru tratamentul hepatitei B cronice și/sau al infecției cu HIV,
- atorvastatină prescris pentru scăderea lipidelor,
- benzilpenicilină prescris pentru infecții severe,
- bumetanidă prescris pentru tratamentul sau prevenirea insuficienței cardiace congestive,
- captopril prescris pentru tratamentul sau prevenirea insuficienței cardiace congestive,
- ciclosporină prescris pentru prevenirea respingerii organului în urma transplantului de organ,
- famotidină prescris pentru tratamentul ulcerului duodenal activ, tratamentul bolii de reflux gastroesofagian
- furosemid prescris pentru tratamentul sau prevenirea insuficienței cardiace congestive
- metotrexat prescris pentru poliartrită reumatoidă, psoriazis
- micofenolat mofetil prescris pentru prevenirea respingerii organului în urma transplantului
- olmesartan prescris pentru hipertensiune arterială esențială la adulți
- oseltamivir prescris pentru prevenirea gripei
- fenobarbital prescris pentru inducerea somnului, prevenirea convulsiilor
- pitavastatină prescris pentru scăderea lipidelor
- pravastatină prescris pentru scăderea lipidelor
- rifampicină prescris pentru tratamentul tuberculozei
- rosuvastatină prescris pentru scăderea lipidelor
- sitagliptină prescris pentru diabet zaharat de tip 2
- telmisartan prescris pentru tratamentul sau prevenirea insuficienței cardiace congestive
- valsartan prescris pentru tratamentul sau prevenirea insuficienței cardiace congestive

Aceste medicamente nu au fost testate în asocieră cu Translarna și medicul poate decide să monitorizeze îndeaproape pacientul.

Se recomandă să se efectueze analize ale sângelui înainte de tratamentul cu Translarna și periodic în timpul tratamentului. Dacă copilul are orice afecțiune hepatică sau renală, medicul trebuie să verifice periodic funcțiile hepatice și renale. Medicul va analiza concentrațiile lipidelor din sânge (grăsimi, precum colesterolul și trigliceridele) și funcția renală o dată la 6 sau la 12 luni, conform protocolului. Medicul va monitoriza tensiunea arterială o dată la 6 luni, în cazul în care copilul ia un medicament corticosteroid.

Pentru o supraveghere atentă a stării de sănătate a copilului aflat în tratament, a eficienței și a posibilelor reacții adverse ale terapiei cu Translarna, am obligația de a mă prezenta lunar la medicul curant, la evaluările de bilanț clinic ale medicului curant din luna a 3-a și luna a 9-a a fiecărui an de tratament, la evaluările multidisciplinare din Centrul de referință unde s-a confirmat diagnosticul din luna a 6-a și luna a 12-a a fiecărui an de tratament sau ori de câte ori apar modificări în evoluția stării de sănătate a copilului meu, sau la solicitarea medicului curant sau a medicului din Centrul de referință.

In situatia in care in mod nejustificat nu voi respecta obligatiile asumate, inclusiv de a ma prezenta sistematic cu copilul meu la controalele periodice stabilite prin protocolul terapeutic si care mi-au fost comunicate de catre medicul curant pentru distrofia musculara Duchenne, medicul din Centrul de referinta are dreptul de a exclude copilul meu din tratament - asa cum este stipulat in PROTOCOLUL TERAPEUTIC AL BOLNAVILOR CU DISTROFIE MUSCULARA DUCHENNE.

In cazul in care evolutia clinica este nefavorabila (pierderea totală a capacității de deplasare - menținută mai mult de 6 luni) medicul curant, impreuna cu medicul din Centrul de referinta pot opta pentru intreruperea tratamentului cu ataluren.

Sunt de acord sa respect conditiile de includere in Sub-Programul National de Tratament al distrofiei musculare Duchenne in vederea initierii tratamentului cu : ATALUREN (TRANSLARNA)

Inainte de a incepe tratamentul, ma voi prezenta impreuna cu copilul meu la medicul curant in vederea instructajului efectuat de medic si asistenta medicala privind modul de administrare

Data:

**Pacient :
Semnatura**

**Parinte/ Tutore legal:
Semnatura**

**Medic c Centru de referinta:
Semnatura**

Scala de evaluare a funcției motorii North Star Ambulatory Assessment

Activitate	Instructiuni pt pacient	Pozitie de start/ detalii test	Comentarii
1.Ortostațiune	Poti sta in picioare? Pt cat mai mult timp si cat mai linistit	Picioarele apropiate, calcaiele pe podea, bratele pe langa corp; Fara pantofi	Cel mai bine pe podea, nu pe covor (suprafata aleasa trebuie pastrata pe parcursul intregii testari) Minim 3 sec pt 2 puncte
2.Mers	Poti merge de la punctual A la B?	Merge fara ciorapi/pantofi, distanta suficienta pentru a observa "mersul normal" pt pacient	O evaluare corecta este necesara pt scoring; Daca pacientul merge de obicei pe varfuri, dar ocazional/la cerere poate pune intreaga planta pe sol- va primi 1 punct. Se noteaza daca merge 10 m.
3.Ridicarea de pe scaun	Poti sa te ridici de pe scaun, cu bratele flectate?	Din pozitia sezand cu genunchii flectati la 90*, cu plantele pe podea/suport	Se foloseste un scaun/un suport ajustabil inaltimii; bratele trebuie mentinute pe langa corp pt 2 puncte
4.Stat intr-un picior: drept	Poti sta intr-un picior (drept)? Cat timp?	Minim 3 sec pt 2 puncte Fara pantofi	Cel mai bine pe podea, nu pe covor (suprafata aleasa trebuie pastrata pe parcursul intregii testari)
5. Stat intr-un picior: stang	Poti sta intr-un picior (stang)? Cat timp?	Minim 3 sec pt 2 puncte Fara pantofi	Cel mai bine pe podea, nu pe covor (suprafata aleasa trebuie pastrata pe parcursul intregii testari)
6.Urcarea cu un picior pe suport: drept	Poti sa urci pe cutie folosind piciorul drept primul?	Positionare cu fata spre cutie (~15 cm inaltime)	Putem folosi un suport cu inaltime ajustabila / "improvizam"
7. Urcarea cu un picior pe suport: stang	Poti sa urci pe cutie folosind piciorul stang primul?	Positionare cu fata spre cutie (~15 cm inaltime)	Putem folosi un suport cu inaltime ajustabila / "improvizam"
8.Coborarea de pe suport: cu piciorul drept	Poti sa cobori de pe cutie folosind piciorul drept primul?	Stand pe cutie paseste in fata. Inaltimea suportului~ 15 cm	Putem folosi un suport cu inaltime ajustabila / "improvizam"
9. Coborarea de pe suport: cu piciorul stang	Poti sa cobori de pe cutie folosind piciorul stang primul?	Stand pe cutie paseste in fata. Inaltimea suportului~ 15 cm	Putem folosi un suport cu inaltime ajustabila / "improvizam"
10. Ridicarea in sezut	Te poti ridica in sezut din pozitia intins?	Intins pe spate, fara perna	Daca se intoarce in pronatie/cu fata spre podea in timpul ridicarii- va primi 1 punct
11. Ridicarea de pe podea	Te poti ridica de pe podea, din pozitia intins, cu un ajutor cat mai mic? cat de repede?	Intins pe spate,cu bratele pe langa corp,picioarele intinse, fara perna	Se incearca initial fara obiecte ajutatoare; daca se foloseste un scaun-nu se mai cronometreaza
12.Ridicarea capului	Poti ridica capul pentru ati privii degetele, pastrand bratele flectate	Intins pe spate,pe covor, fara perna	Manevra "barbia in piept"-Pacientul va mentine bratele incrucisate pe piept(evitam sa se ajute)-trebuie sa isi priveasca detele(ne asiguram ca flecteaza capul)
13.Statul pe calcaie	Poti sta pe calcaie?	Ortosatism pe podea; fara pantofi	Privim inversia;daca inversia este importanta, dar picioarele raman ridicate- 1 punct; daca realizeaza doar inversia, cu sprijin pe marginea laterala a piciorului- 0 puncte
14.Saritura	Cat de sus poti sa sari?	Ortosatism pe podea, fara pantofi cu picioarele cat mai apropiate	Saritura inalta,nu in fata; Mici miscari inainte-inapoi sunt acceptate
15.Saritura intr-un picior (drept)	Poti sari intr-un picior? (dreptul)	Pozitie de ortostatism pe podea, pe piciorul drept; fara pantofi	Trebuie desprins clar piciorul de pe podea pt 2 puncte
16. Saritura intr-un picior(stang)	Poti sari intr-un picior? (stangul)	Pozitie de ortostatism pe podea, pe piciorul drept; fara pantofi	Trebuie desprins clar piciorul de pe podea pt 2 puncte
17.Alergare (10m)	Alearga cat de repede poti pana la ... (stabilim un punct)	Stabilim strict distanta de 10m pe un coridor; utilizam un cronometru; stabilim daca poarta pantofi/nu;	"Duchenne jog"-nu este o alergare adevarata, dar este mai mult decat un mers. Tipic: utilizarea excesiva a bratelor, rotatia trunchiului, leganare

SCOR

Activitate	2	1	0	Comentarii
1.Ortostatiune	Sta drept, linistit si simetric, fara miscari compensatorii (cu calcaiele pe sol)- min 3 sec	Reuseste sa stea cu o compensare(pe varfuri/cu membrele in abductie/ cu fundul inapoi)- min 3 sec	Nu poate sta linistit/independent; necesita support(chiar minim)	
2.Mers	Merge cu pattern calcai-degete/"flat-footed"	Mers digitigrad persistent/ din obisnuinta; incapabil sa mearga in modul calcai-degete	Pierderea mersului independent- poate folosi mijloace ajutatoare/merge pe distante scurte cu ajutor	
3.Ridicarea de pe scaun	Pastreaza bratele flectate.Pleaca din pozitia cu genunchii flectati la 90; picioarele pe podea/suport	Cu ajutor pe coapse/ impingerea pe scaun/intoarcera in pronatie	Nu se poate ridica	
4.Stat intr-un picior: drept	Poate sta, relaxat- 3 sec	Poate sta, dar pt timp foarte scurt/ necesita o fixare mai buna(genunchiul usor addus/alt ajutor)	Nu poate sta intr-un picior	
5. Stat intr-un picior: stang	Poate sta, relaxat- 3 sec	Poate sta, dar pt timp foarte scurt/ necesita o fixare mai buna(genunchiul usor addus/alt ajutor)	Nu poate sta intr-un picior	
6.Urcarea cu un picior pe suport: drept	Un pas in fata, fara ajutor	Se urca dintr-o parte/ cu ajutor	Nu poate urca pe suport	
7. Urcarea cu un picior pe suport:	Un pas in fata, fara ajutor	Se urca dintr-o parte/ cu ajutor	Nu poate urca pe suport	

stang				
8.Coborarea de pe suport: cu piciorul drept	Cu fata inaine, coboara , controland greutatea cu piciorul drept; fara ajutor	Cu fata inaine, coboara , controland greutatea cu piciorul drept; fara ajutor	Nu poate efectua miscarea	
9. Coborarea de pe suport: cu piciorul stang	Cu fata inaine, coboara , controland greutatea cu piciorul drept; fara ajutor	Cu fata inaine, coboara , controland greutatea cu piciorul drept; fara ajutor	Nu poate efectua miscarea	
10. Ridicarea in sezut	Din pozitia intins cu fata in sus se ridica- se poate ajuta cu o mana	Se ajuta singur: se impinge cu un picior/ se ridica in 'capul mainilor'/ flexia capului spre podea	Nu poate efectua miscarea	
11. Ridicarea de pe podea	Din pozitia decubit dorsal- manevra Gowers absentă	Gowers pozitiv	Se ajuta cu un obiect(ex: scaun)/ nu poate	Timp: (00.0sec)
12.Ridicarea capului	Din pozitia decubit dorsal capul trebuie ridicat pe linia mediana. Barbia trebui e pusa in piept	Capul este ridicat, dar prin flexia intr-o parte/fara flexia gatului	Nu poate efectua miscarea	
13.Statul pe calcaie	Ambele picioare trebuie sa stea numai pe calcaie, simultan. Se accepta mici pasi pentru a mentine echilibrul, timp de 3 sec	Fixeaza coapsele si ridica doar antepiciorul	Nu poate efectua miscarea	
14.Saritura	Ridicarea de pe podea cu ambele picioare simultan;	Sare cu cate un picior alternativ	Nu poate efectua miscarea	
15.Saritura intr-un picior (drept)	Ridicarea de pe podea cu intreaga talpa	Poate indoi genunchiu si a ridice calcaiul, dar nu ridica in totalitate piciorul	Nu poate efectua miscarea	
16. Saritura intr-un picior(stang)	Ridicarea de pe podea cu intreaga talpa	Poate indoi genunchiu si a ridice calcaiul, dar nu ridica in totalitate piciorul	Nu poate efectua miscarea	
17.Alergare (10m)	Ambele picioare parasesc solul(nu exista o etapa, in timpul alergarii, in care ambele picioare sa fie pe sol	'Duchenne jog'	Merge	Timp: (00.0 sec)

DCI: MEMANTINUM

I. Stadializarea afecțiunii

a) Există trei stadii ale demenței din boala Alzheimer (sindromul demențial este stadiul clinic cel mai avansat al acestei boli, și nu trebuie confundat cu boala Alzheimer ca entitate neuropatologică și clinică) clasificate după scorurile obținute la Mini-Evaluarea Statusului Mental (MMSE):

- forme ușoare - scor la MMSE 20 - 26; - forme moderate - scor la MMSE 11 - 19; - forme severe - scor la MMSE ≤ 10 .

b) În cazul demențelor mixte, criteriile de utilizare sunt aceleași ca pentru demența din boala Alzheimer.

c) Conform Ghidului EFNS, în cazul demenței de intensitate moderată sau severă din boala Parkinson și boala difuză cu corpi Lewy, memantina este indicată ca terapie de linia a 2-a doar dacă tratamentul de linia 1 nu are eficacitate optimă/nu poate fi tolerat/sau există un alt argument medical justificat. Memantine se poate utiliza singură sau în asociere cu un inhibitor de colinesterază, ca și în cazul bolii Alzheimer.

II. Criterii de includere (vârstă, sex, parametri clinico-paraclinici etc.)

- pacienți cu diagnostic de boală Alzheimer în stadiul de demență, demență vasculară, demență mixtă, demența din boala difuză cu corpi Lewy, demență asociată bolii Parkinson

- pacienți cu cel puțin una dintre următoarele modificări: - scor ≤ 26 la MMSE (Mini-Evaluarea Statusului Mental)

- scor ≤ 5 la Testul Desenării Ceasului pe scala de 10 puncte a lui Sunderland - stadiul 3 pe Scala de Deteriorare Globală Reisberg

III. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Medicație specifică substratului lezional

Perioada de tratament: de la debut până în faza terminală.

Doza - forme farmaceutice cu administrare orală în doze de 10 - 20 mg/zi cu titrare lentă 5 mg pe săptămână până la doza terapeutică.

Doza se individualizează în funcție de respondența terapeutică.

IV. Monitorizarea tratamentului

Starea clinică - MMSE

Evaluarea stării somatice

Criterii de excludere

lipsa efectului terapeutic la preparat

intoleranță la preparat (hipersensibilitate, reacții adverse)

noncompliance terapeutică

comorbiditatea somatică

Înlocuirea preparatului se va face cu: Donepezilum, Galantaminum, Rivastigminum.

Schimbarea preparatului o va face medicul prescriptor (psihiatru, neurolog, geriatru) care dispensează pacientul în funcție de particularitățile evolutive ale bolii, de comorbiditatea somatică existentă și de medicația specifică acesteia individualizând tratamentul.

NOTĂ:

Fiind un preparat cu un mod diferit de acțiune, Memantinum se poate prescrie și în asocieră cu preparatele enumerate mai sus: Donepezilum, Galantaminum, Rivastigminum.

V. Reluarea tratamentului

Administrarea acestei clase de medicamente reprezintă o modalitate de tratament de tip continuu până la decideră întreruperii terapiei (de obicei în fază terminală).

VI. Prescriptori:

Medicii psihiatri, neurologi, geriatri inițiază tratamentul, care poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durată recomandată în scrisoarea medicală.

DCI: MILNACIPRANUM

Capsule

I. TULBURAREA DEPRESIVĂ RECURENTĂ este o psihoză afectivă caracterizată prin episoade depresive de diferite intensități despărțite de intervale libere, cu evoluție cronică pe toată durata vieții.

II. Stadii: episoade depresive de intensitate diferită de la un episod la altul cu sau fără simptome psihotice, cu risc suicidal sau cu stupor și intervale libere în care remisiunea nu este totdeauna completă putând menține simptome cognitive sau chiar depresive de intensitate ușoară sau medie. Notăm comorbiditatea frecventă cu anxietatea pe de o parte și comorbiditatea somatică pe de altă parte, mai ales că debutul afecțiunii și evoluția acesteia se poate extinde la vârsta a treia.

III. Criteriile de includere sunt cele din ICD-10.

IV. Tratamentul episodului depresiv durează cel puțin 6 luni și se individualizează în funcție de episod, de intensitatea acestuia, de caracteristicile episodului, particularitățile pacientului și comorbiditatea somatică existentă:

- Episodul depresiv ușor/mediu se tratează cu Milnacipramum doze: 50 - 100 mg/zi în monoterapie sau în asociație cu anxiolitice și corectori ai somnului, asigurându-se și o stabilizare afectivă cu lamotriginum sau acidum valproicum + săruri.

- Episodul depresiv sever implică risc suicidal, simptome psihotice sau stupor toate aceste variante implică tratament în spital cu supraveghere atentă. Tratamentul de obicei este în combinație: un antipsihotic atipic cu indicație în tratamentul depresiei și Milnacipramum, putând fi asociat și un timostabilizator care să prevină recăderea depresivă (lamotriginum sau acidum valproicum + săruri).

- Intervalul dintre episoade (tratamentul pe termen lung) se tratează fie cu un timostabilizator sau Milnacipramum în monoterapie, fie combinație timostabilizator și Milnacipramum, fie timostabilizator și Milnacipramum alături de un antipsihotic atipic dacă starea evolutivă o impune.

V. Monitorizarea tratamentului se face prin control lunar cu evaluarea simptomatologiei cu adaptarea dozelor în funcție de necesități și monitorizarea somatică (examen obiectiv, controlul ponderal, controlul TA, EKG, probe biochimice) în situațiile de comorbiditate somatică.

VI. Schimbarea tratamentului (criterii de excludere) se face în funcție de lipsa de răspuns terapeutic când se recurge la schimbarea antidepressivului cu: Citalopramum, Duloxetine, Escitalopramum, Tianeptinum, Trazodonum, Venlafaxinum. Alte criterii de excludere sunt posibile efecte adverse și de complianța terapeutică deficitară a pacientului. Psihiatrul alege schimbarea tratamentului în funcție de caracteristicile episodului, particularitățile pacientului și comorbiditatea somatică asociată.

VII. Reluarea tratamentului se face ori de câte ori este nevoie, în caz de recădere.

ALTE INDICAȚII TERAPEUTICE: Episodul depresiv (F.32), Depresia din tulburarea afectivă bipolară, Depresia din tulburarea schizo-afectivă, Episodul schizo-depresiv, Depresia asociată altor tulburări psihotice, Depresia organică, Depresia din alcoolism.

VIII. Prescriptori: medicii psihiatri.

DCI: OLANZAPINUM

A. Forme farmaceutice orale și parenterale cu eliberare imediată

I. Indicații:

Psihiatrie - Schizofrenie, alte psihoze, tulburare bipolară la pacienții cu vârstă peste 18 ani

II. Alte indicații:

Episod depresiv cu simptome psihotice sau tendințe suicidare

III. Doze:

5 - 20 mg/zi

IV. Criterii de includere:

Diagnostic ICD 10

V. Monitorizare:

Toleranță, eficacitate, curbă ponderală, glicemie, metabolism lipidic

VI. Evaluare:

1 - 2 luni

VII. Prescriptori:

Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie sau medic de familie, care poate continua prescrierea pentru o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale transmise de medicul specialist psihiatru.

B. Forme farmaceutice parenterale cu eliberare prelungită

I. Indicații:

Schizofrenie, pentru tratamentul de întreținere la pacienții cu vârstă peste 18 ani stabiliți cu olanzapină orală

II. Doze:

210 - 300 mg/la 2 săptămâni sau 405 mg/la 4 săptămâni

III. Criterii de includere:

Diagnostic ICD 10

IV. Monitorizare:

Toleranță, eficacitate, curbă ponderală, glicemie.

V. Evaluare:

2 - 3 luni

VI. Prescriptori:

Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie.

DCI: STIRIPENTOLUM

INDICAȚII:

Stiripentol este indicat pentru utilizare concomitentă cu clobazam și valproat, ca terapie adjuvantă la pacienții cu sindrom Dravet ale căror convulsii nu sunt controlate adecvat cu clobazam și valproat.

1. Metodologia de includere în tratament cu Stiripentol:

- Pacienții cu epilepsie mioclonică infantilă severă (EMIS, sindromul Dravet) ale căror convulsii nu sunt controlate adecvat cu clobazam și valproat.

2. Metodologia de excludere din tratamentul cu Stiripentol:

- Hipersensibilitate cunoscută la Stiripentol sau la oricare dintre excipienți.
- Istoric de psihoză, sub formă de episoade delirante
- Insuficiență hepatică și/sau renală

3. Doze și mod de administrare:

- Doza zilnică se poate administra divizată în 2 sau 3 prize.
- Inițierea tratamentului adjuvant cu stiripentol se va efectua pe o perioadă de 3 zile, utilizând doze crescătoare până la atingerea dozei recomandate de 50 mg/kg/zi, administrată în asociere cu clobazam și valproat.
- Studiile clinice nu furnizează date care să susțină administrarea stiripentolului ca monoterapie în sindromul Dravet.
- Vârste de administrare: la copiii în vârstă de 3 ani și peste, diagnosticați cu EMIS.
 - Decizia clinică de administrare a stiripentol la copiii cu EMIS sub vârsta de 3 ani trebuie luată pe baza datelor individuale ale fiecărui pacient, luând în considerare beneficiile clinice și riscurile potențiale. La această grupă de pacienți cu vârstă mai mică, tratamentul adjuvant cu stiripentol trebuie inițiat numai dacă diagnosticul de EMIS a fost confirmat clinic.
 - Nu există suficiente date privind utilizarea stiripentol sub vârsta de 12 luni. La acești copii, administrarea de stiripentol se va face sub atenta supraveghere a medicului.
 - Pacienți cu vârsta \geq 18 ani: Nu au fost strânse date pe termen lung de la un număr suficient de adulți pentru a confirma menținerea efectului la această populație. Tratamentul trebuie continuat pe durata în care se observă eficacitatea acestuia.
- Capsula trebuie înghițită întreagă, cu un pahar cu apă, în timpul mesei.

- Stiripentolul trebuie luat întotdeauna împreună cu alimentele, deoarece se degradează rapid în mediu acid (de exemplu expunerea la aciditatea gastrică pe nemâncate).

- Stiripentolul nu trebuie să fie luat cu lapte sau produse lactate (iaurt, cremă de brânză etc.), băuturi carbogazoase, suc de fructe sau alimente și băuturi care conțin cafeină sau teofilină.

4. Modificările dozei cauzate de reacțiile adverse

- Hemograma trebuie evaluată o dată la 6 luni.
- Funcția hepatică trebuie ulterior evaluată o dată la 6 luni.

5. Monitorizarea terapeutică a medicamentului

- Ajustarea dozelor altor antiepileptice utilizate în asociere cu stiripentol
 - Clobazam: s-au raportat creșteri ale valorilor concentrațiilor plasmatice de aproximativ două până la trei ori pentru clobazam și, respectiv, de cinci ori pentru norclobazam

- Valproat: nu este necesară modificarea dozei de valproat când se adaugă stiripentol, exceptând rațiunile de siguranță clinică. În studiile pivot, în cazul apariției de reacții adverse gastro-intestinale precum scăderea apetitului alimentar, scădere ponderală, doza zilnică de valproat a fost redusă cu aproximativ 30% săptămânal.

- Se recomandă precauție când se combină stiripentolul cu alte substanțe care au un caracter inhibitor sau care induc una sau mai multe dintre enzimele: CYP1A2, CYP2C19 și CYP3A4

- La concentrații terapeutice, stiripentol inhibă semnificativ câteva izoenzime CYP450 (de exemplu, CYP2C19, CYP2D6 și CYP3A4): se pot anticipa interacțiuni farmacocinetice de origine metabolică cu alte medicamente, care pot duce la intensificarea efectelor farmacologice și la amplificarea reacțiilor adverse.

- Se va acționa cu precauție atunci când circumstanțele clinice impun asocierea cu substanțe metabolizate de CYP2C19 sau CYP3A4 datorită riscului crescut de apariție al reacțiilor adverse. Se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice sau a reacțiilor adverse. Poate fi necesară ajustarea dozei.

- Administrarea concomitentă cu substraturi ale CYP3A4 care au un indice terapeutic îngust trebuie evitată, datorită riscului semnificativ crescut de apariție a reacțiilor adverse severe.

- Datele despre potențialul inhibitor asupra CYP1A2: nu este recomandată (avertisment și pentru alimente și produse nutritive cu conținut semnificativ de cafeină și teofilină).

- Deoarece stiripentol inhibă CYP2D6 in vitro, la concentrațiile plasmatice care se obțin clinic, în cazul substanțelor metabolizate de CYP2D6 poate fi necesară ajustarea dozelor care se va realiza individual.

- Asocieri nerecomandate (de evitat, dacă nu sunt strict necesare)

- Alcaloizi din secară cornută (ergotamină, dihidroergotamină): Ergotism cu posibilitate de necroză a extremităților (inhibiția eliminării hepatice a alcaloizilor din secară cornută).

- Cisaprid, halofantrin, pimozyd, chinidină, bepridil: Risc crescut de aritmii cardiace în special torsada vârfurilor/pusee subite de aritmie.

- Imunosupresive (tacrolim, ciclosporină, sirolim): Concentrații sanguine crescute ale imunosupresivelor (prin diminuarea metabolizării hepatice).

- Statine (atorvastatin, simvastatin etc.): Risc crescut de reacții adverse dependente de doză, ca rabdomioliza (metabolizare hepatică diminuată a agentului de scădere a colesterolului).

- Asocieri care impun prudență

- Midazolam, triazolam, alprazolam: concentrații plasmatice crescute ale benzodiazepinelor pot apare prin diminuarea metabolizării hepatice, conducând la sedare excesivă.

- Clorpromazină: Stiripentol intensifică efectul depresor central al clorpromazinei.

- Efecte asupra altor MAE: se recomandă monitorizarea clinică a concentrațiilor plasmatice ale altor anticonvulsivante, atunci când sunt asociate cu stiripentol, cu posibilitatea de ajustare a dozelor.

- Topiramat: necesitatea modificării dozei de topiramat și a schemei de tratament, dacă acesta este administrat concomitent cu stiripentol.

- Levetiracetam: nu se anticipează interacțiuni farmacocinetice metabolice medicamentoase între stiripentol și levetiracetam

- Formula plicului are o concentrație C_{max} ușor mai mare decât cea pentru capsule, motiv pentru care formulele nu sunt bioechivalente. Se recomandă ca, dacă este necesară schimbarea formulelor, aceasta să se facă sub supraveghere clinică, în caz de probleme legate de tolerabilitate

6. Monitorizarea răspunsului la tratament:

- Răspunsul la tratament a fost definit ca o reducere a frecvenței convulsiilor clonice (sau tonico-clonice), comparativ cu perioada de referință.

- Se recomandă monitorizarea atentă a copiilor cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 3 ani, aflați în tratament cu stiripentol

7. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Lipsa eficacității clinice

- Reacții adverse severe sau contraindicații
- Lipsa de complianță a pacientului la terapie/monitorizare
- În eventualitatea unor rezultate anormale ale hemogramei sau ale probelor funcționale hepatice, decizia clinică de a se continua administrarea sau de a se ajusta doza de stiripentol, concomitent cu ajustarea dozelor de clobazam și valproat, trebuie luată pe baza datelor individuale ale fiecărui pacient, luând în considerare beneficiile clinice și riscurile potențiale.

8. Reluare tratament (condiții): Urmând criteriile prezentului protocol

9. Prescriptori: Medici din specialitatea neurologie și neurologie pediatrică cu experiență în diagnosticul și controlul terapeutic al epilepsiei la sugari și copii

DCI: RISPERIDONUM

A. Forme farmaceutice orale cu eliberare imediată:

I. Indicații:

a. Psihiatrie adulți: Schizofrenie, psihoze, episod maniacal

b. Psihiatrie pediatrică:

- Tulburări de comportament: Copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 5 și 18 ani. Pentru subiecții cu greutatea corporală ≥ 50 kg, se recomandă o doză inițială de 0,5 mg o dată pe zi. Ca în cazul tuturor tratamentelor simptomatice, continuarea utilizării RISPERIDONUM trebuie evaluată și justificată regulat. RISPERIDONUM nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 5 ani, deoarece nu există experiență privind utilizarea la copii cu vârsta sub 5 ani cu această tulburare.

- RISPERIDONUM este indicat în tratamentul simptomatic pe termen scurt (până la 6 săptămâni) al agresiunii persistente în tulburările de comportament la copii începând de la vârsta de 5 ani și adolescenți cu funcții intelectuale sub medie sau cu retard mental diagnosticat conform criteriilor DSM-IV, în care severitatea comportamentelor agresive sau disruptive necesită tratament farmacologic. Tratamentul farmacologic trebuie să fie o parte integrantă a unui program de tratament mai comprehensiv, incluzând intervenții psihosociale și educaționale.

- Nu se recomandă utilizarea risperidonei la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani cu schizofrenie sau manie bipolară, din cauza lipsei datelor privind eficacitatea.

Alte indicații:

A) Demențe Alzheimer - simptomatologie psihotic-agresivă, tratament de scurtă durată (până la 6 săptămâni)

II. Doze:

Pentru indicația de bază 1 - 6 mg/zi

Pentru alte indicații 0,5 - 1 mg/zi

III. Criterii de includere:

Diagnostic ICD 10

IV. Monitorizare:

Toleranță, eficacitate, comorbidități, examen obiectiv, curbă ponderală

V. Evaluare:

1 - 2 luni

VI. Prescriptori:

Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie/medic în specialitatea psihiatrie pediatrică/neuropsihiatrie infantilă

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie/medic în specialitatea psihiatrie pediatrică/neuropsihiatrie infantilă sau medic de familie, care poate continua prescrierea pentru o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale transmise de medicul de specialitate.

B. Forme farmaceutice parenterale cu eliberare prelungită:

I. Indicații:

Schizofrenie - tratament de întreținere la pacienții cu vârsta peste 18 ani stabilizați cu antipsihotice administrate oral. La inițiere se va asocia antipsihotic oral timp de 3 săptămâni.

II. Doze:

25 - 50 mg/la două săptămâni

III. Criterii de includere:

Diagnostic ICD 10

IV. Monitorizare:

Toleranță, eficacitate, comorbidități, curbă ponderală, prolactină la 3 - 6 luni

V. Evaluare:

1 - 2 luni

VI. Prescriptori:

Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie.

DCI: QUETIAPINUM

Formă farmaceutică:

A. Forme farmaceutice orale cu eliberare imediată

I. Indicații:

Psihiatrie - Schizofrenie, tulburare bipolară (episod maniacal, episod depresiv prevenția recurenței) la pacienții cu vârsta peste 18 ani, tulburări psihotice în boala Parkinson (indicație de tip IIB, dacă se impune întreruperea tratamentului de linia 1 cu Clozapinum)

II. Doze:

200 - 800 mg/zi Se recomandă creșterea treptată de la 50 mg.

Criterii de includere:

Diagnostic ICD 10. Ghidul EFNS - pentru tulburări psihotice din boala Parkinson

III. Monitorizare:

Toleranță, eficacitate, curbă ponderală.

IV. Evaluare:

1 - 2 luni.

V. Prescriptori:

Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie, medic în specialitatea neurologie (pentru indicația din boala Parkinson)

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie și respectiv medic în specialitatea neurologie (pentru indicația din boala Parkinson) sau medic de familie, care poate continua prescrierea pentru o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale transmise de medicul de specialitate.

B. Forme farmaceutice orale cu eliberare prelungită

I. Indicații:

Schizofrenie, tulburare afectivă bipolară (episod maniacal, episod depresiv major, prevenția recurenței la pacienții care au răspuns la tratamentul cu quetiapină), tulburare depresivă majoră recurentă la pacienții cu vârsta peste 18 ani

II. Doze:

200 - 800 mg/zi (dozele se pot crește rapid în 2 - 3 zile).

III. Criterii de includere:

Diagnostic ICD 10.

IV. Monitorizare:

Toleranță, eficacitate, curbă ponderală.

V. Evaluare:

1 - 2 luni.

VI. Prescriptori:

Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie sau medic de familie, care poate continua prescrierea pentru o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale transmise de medicul specialist psihiatru

DCI: AMISULPRIDUM

Forme farmaceutice: orale

I. Indicații:

Tulburări schizofrenice acute sau cronice, caracterizate prin simptome pozitive sau negative, inclusiv cazurile în care predomină simptomele negative, la pacienții peste 18 ani

II. Alte indicații:

Episod depresiv cu simptome psihotice

III. Doze:

100 - 800 mg/zi

IV. Criterii de includere:

Diagnostic ICD 10

V. Monitorizare:

Toleranță, eficacitate, comorbidități

VI. Evaluare:

1 - 2 luni

VII. Prescriptori:

Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie sau medic de familie, care poate continua prescrierea pentru o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale transmise de medicul specialist psihiatru.

DCI IDEBENONUM

I. INDICAȚII

Neuropatia Optică Erediară Leber – pentru pacienții cu testul genetic confirmat pozitiv care prezintă semne și simptome de boala Leber.

II. CRITERII DE INCLUDERE IN TRATAMENT

Idebenedonum este indicat atunci când pacientul, la testarea genetică, prezintă o mutație punctuală la nivelul ADN-ului mitocondrial. În 90% din cazuri sunt incriminate cel puțin una dintre cele trei mutații majore (11778G>A, 3460G>A, 14484T>C) care pot determina apariția semnelor clinice de boală, iar în 10% din cazuri pot apărea alte mutații minore, la nivelul ADN-ului mitocondrial. Pe lângă faptul că testul genetic trebuie să fie pozitiv, pacientul trebuie să prezinte minim unul din semnele sau simptomele caracteristice maladiei Leber (cu condiția ca debutul simptomatologiei să fie sub 60 luni la momentul începerii terapiei):

- a. Apariția nedureroasă, în general subacută/acută a scăderii acuității vizuale la nivel central/centrocaecal;
- b. Prezența unui scotom central/centrocaecal, fie unilateral (25% dintre pacienți), fie bilateral, afectarea celuilalt ochi instalându-se, în general, într-un interval de 8-12 săptămâni de la afectarea primului ochi;
- c. Scăderea acuității vizuale sub logMAR 1.0 (ETDRS), în primele 12 luni de la debutul clinic (la 90% dintre pacienți);
- d. Alterarea percepției culorilor (discromatopsie), în special pe axa roșu-verde;
- e. Lipsa de răspuns la tratamentul cu glucocorticoizi după 15-30 zile de tratament;
- f. Apariția unui pseudoedem la nivelul discului optic, afectarea celulelor ganglionare retiniene (RCG) și a axonilor lor.

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- a. Pacienții la care debutul simptomatologiei a avut loc în urma cu mai mult de 60 luni (5 ani).
- b. Pacienții care suferă de alte neuropatii sau afecțiuni oculare degenerative care determină scăderea severă a acuității vizuale: nevrita optică, atrofia optică dominantă, neuropatie toxică sau nutrițională, glaucom.

IV. METODE DE DIAGNOSTIC

- a. Anamneza amănunțită (mutațiile LHON sunt transmise exclusiv pe linie maternă, fără contribuție paternă; femeile au o șansă semnificativ mai mică de a dezvolta forma clinică a bolii Leber, respectiv de 10% dintre purtătoarele uneia dintre mutațiile genetice antementionate, în timp ce bărbații au o posibilitate de 5 ori mai mare de a dezvolta o formă clinică a bolii, în special în intervalul de vârstă 15-35 ani; manifestările clinice ale bolii Leber pot fi declanșate de triggeri precum fumatul, expunerea la fum casnic sau industrial, avitaminoza B, tuberculostatice, stres fizic și emoțional)

- b. Testarea acuitatii vizuale - scaderea acuitatii vizuale sub logMAR 1.0 (ETDRS), în primele 12 luni de la debutul clinic (la 90% dintre pacienți).
- c. Campul vizual – scotom central sau centrocecal;
- d. Examenul fundului de ochi - in faza acuta pot aparea tortuozitati vasculare si inflamatie (fara extravazare) fibrelor nervoase retiniene; hiperemia discului optic; telangiectazii peripapilare; inflamatie, urmata de atrofia fibrelor nervoase retiniene, cu evolutie caracteristica inferior-temporala spre inferior-nazala;
- e. **Testul genetic (standardul de aur in diagnosticul maladiei Leber)** - testarea genetica pozitiva prin aparitia unei mutatii punctuale la nivelul ADN-ului mitocondrial (in 90% din cazuri sunt prezente mutatiile majore ,11778G>A, 3460G>A, 14484T>C, iar in 10% din cazuri alte mutatii minore).

V. TRATAMENT

- a. Doze: Idebenona se administreaza oral, doza zilnica recomandata fiind de 900 mg idebenonum pe zi – 300mgx3/zi.
- b. Monitorizarea tratamentului: se face la 3 luni in primele 6 luni de tratament. Monitorizarea consta in examinarea acuitatii vizuale, a campului vizual si a perceptiei culorilor. Monitorizarea tratamentului este necesara pentru:
 - determinarea raspunsului la tratament prin monitorizarea debutului ameliorarii acuitatii vizuale;
 - evaluarea continuarii ameliorarii acuitatii vizuale (cresterea numarului de randuri pe care pacientul e capabil sa le citeasca intre doua evaluari succesive),
 - confirmarea stabilizarii bolii prin obtinerea acelorasi rezultate intre doua evaluari succesive.

In situatia in care, dupa primele 6 luni de tratament, se confirma raspunsul terapeutic, monitorizarea se continua o data la 6 luni.
- c. Contraindicatii: hipersensibilitate la substanta activa sau la oricare dintre excipientii sai.
- d. Reactii adverse: Idebenonum are o buna tolerabilitate, majoritatea efectelor secundare (tuse, nasofaringite, dureri de spate) fiind usoare sau moderate ca intensitate (care nu necesita, in general, intreruperea tratamentului). De asemenea, nu s-au semnalat cazuri de supradoza.

VI. CRITERII DE EVALUARE A EFICACITATII TERAPEUTICE.

In vederea evaluarii raspunsului la tratament se utilizeaza urmatoarele criterii:

- **recuperarea clinica relevanta (RCR)** care presupune imbunatatirea acuitatii vizuale cu cel putin 10 litere (2 randuri pe chart-ul de tip ETDRS) la pacientii care au AV logMAR 1.0 sau sub, dar inca pot distinge ultimul rand de caractere, sau 5 litere (primul rand pe chart-ul de tip ETDRS) la pacientii care se aflau in imposibilitatea de a distinge cel mai mare rand de caractere;
- **stabilizare clinica relevanta (SCR)** este un parametru important mai ales pentru cei care au fost diagnosticati precoce si care au inca o vedere reziduala buna (in

momentul initierii tratamentului) si consta in mentinerea vederii la acest nivel (acuitate vizuala sub logMAR 1.0).

VII. CRITERII DE CONTINUARE A TRATAMENTULUI

a) Daca la evaluarea de la 6 luni de la initierea tratamentului:

- fata de evaluarea anterioara, se constata ameliorarea acuitatii vizuale prin cresterea numarului de randuri pe care pacientul e capabil sa le citeasca
- sau fata de momentul initierii tratamentului, RCR confirma raspunsul terapeutic

tratamentul se continua pana la 12 luni cand medicul de specialitate oftalmologie va face o noua evaluare clinica.

b) Daca la evaluarea de 12 luni de tratament nu se observa nici un raspuns favorabil sau pacientul s-a stabilizat si se afla intr-o faza de platou de la evaluarea anterioara (in termeni de recuperare a acuitatii vizuale), terapia se opreste, pentru ca este foarte putin probabil ca pacientul sa mai prezinte rezultate in termeni de recuperare clinica a acuitatii vizuale.

c) Daca la evaluarea de 12 luni de tratament se observa raspuns favorabil in termeni de recuperare a acuitatii vizuale fata de evaluarea de la 6 luni, tratamentul trebuie continuat pana la 18 luni, cand medicul de specialitate oftalmologie va face o noua evaluare clinică.

d) Daca la evaluarea de la 18 luni pacientul s-a stabilizat si se afla intr-o faza de platou de la evaluarea de la 12 luni (in termeni de recuperare a acuitatii vizuale), se opreste tratamentul.

e) Daca la evaluarea de la 18 luni de tratament pacientul continua sa obtina rezultate in termeni de recuperare a acuitatii vizuale fata de evaluarea de la 12 luni, tratamentul se continua, fara a se depasi insa perioada totala de tratament de 24 luni.

VIII. CRITERII DE INTRERUPERE A TRATAMENTULUI.

- a. Absența raspunsului clinic - daca nu exista nici un raspuns in termeni de recuperare a acuitatii vizuale in primele 6 luni de la initierea terapiei sau la 12 luni de la initierea terapiei, pacientul poate fi declarat nonrespondent, iar tratamentul trebuie intrerupt.
- b. Daca intre doua evaluari succesive nu se mai observa nici un beneficiu in termeni de recuperare a acuitatii vizuale (pacientul intra intr-o faza de platou a recuperarii acuitatii vizuale), tratamentul trebuie oprit.
- c. Manifestarea unei hipersensibilitati la idebenona sau la oricare dintre excipienti.

IX. PRESCRIPTORI. Medici din specialitatea de oftalmologie.”

DCI: ARIPIPAZOLUM

A. Forme farmaceutice orale și parenterale cu eliberare imediată

I. Indicații:

Schizofrenie, tulburare bipolară - episod maniacal și prevenția recurenței

Psihiatrie pediatrică

Schizofrenia la adolescenți cu vârsta de 15 ani și peste

Episoadele maniacale moderate până la severe din tulburarea bipolară I la adolescenți cu vârsta de 13 ani și peste (tratamentul cu durată de până la 12 săptămâni)

II. Doze: 10 - 30 mg/zi

III. Criterii de includere:

Diagnostic ICD 10

IV. Monitorizare:

Toleranță, eficacitate

V. Evaluare: 1 - 2 luni

VI. Prescriptori:

Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie/medic în specialitatea psihiatrie pediatrică/neuropsihiatrie infantilă

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie/medic în specialitatea psihiatrie pediatrică/neuropsihiatrie infantilă sau medic de familie, care poate continua prescrierea pentru o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale transmise de medicul de specialitate

B. Forme farmaceutice parenterale cu eliberare prelungită

I. Indicații:

Tratament de întreținere la pacienții adulți cu schizofrenie stabilizați cu aripiprazol oral

I. Doze:

400 mg/lună (după prima injecție, tratamentul cu aripiprazol oral se mai administrează 14 zile consecutive)

II. Criterii de includere: Diagnostic ICD 10.

III. Monitorizare:

Toleranță, eficacitate,

IV. Evaluare:

2 - 3 luni.

V. Prescriptori:

Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie

DCI: CITALOPRAMUM

Tablete

I. TULBURAREA DEPRESIVĂ RECURENTĂ este o psihoză afectivă caracterizată prin episoade depresive de diferite intensități despărțite de intervale libere, cu evoluție cronică pe toată durata vieții.

II. Stadii: episoade depresive de intensitate diferită de la un episod la altul cu sau fără simptome psihotice, cu risc suicidal sau cu stupor și intervale libere în care remisiunea nu este totdeauna completă putând menține simptome cognitive sau chiar depresive de intensitate ușoară sau medie. Notăm comorbiditatea frecventă cu anxietatea pe de o parte și comorbiditatea somatică pe de altă parte, mai ales că debutul afecțiunii și evoluția acesteia se poate extinde la vârsta a treia.

III. Criteriile de includere sunt cele din ICD-10.

IV. Tratamentul durează minimum 6 luni și se individualizează în funcție de episod, de intensitatea acestuia, de caracteristicile episodului, particularitățile pacientului și comorbiditatea somatică existentă:

- Episodul depresiv ușor/mediu se tratează cu citalopramum doze: 20 - 40 mg/zi în monoterapie sau în asociație cu anxiolitice și corectori ai somnului, asigurându-se și o stabilizare afectivă cu lamotriginum sau acidum valproicum + săruri.

- Episodul depresiv sever implică risc suicidal, simptome psihotice sau stupor toate aceste variante implică tratament în spital cu supraveghere atentă. Tratamentul de obicei este în combinație: un antipsihotic atipic cu indicație în tratamentul depresiei și Citalopramum, și un timostabilizator care să prevină recăderea depresivă (lamotriginum sau acidum valproicum + săruri).

- Intervalul dintre episoade (tratamentul pe termen lung) se tratează fie cu un timostabilizator sau Citalopramum în monoterapie, fie combinație timostabilizator și Citalopramum, fie timostabilizator și Citalopramum alături de un antipsihotic atipic dacă starea evolutivă o impune.

V. Monitorizarea tratamentului se face prin control lunar cu evaluarea simptomatologiei cu adaptarea dozelor în funcție de necesități și monitorizarea somatică (examen obiectiv, controlul ponderal, controlul TA, EKG, probe biochimice) în situațiile de comorbiditate somatică.

VI. Schimbarea tratamentului (criterii de excludere) se face în funcție de lipsa de răspuns terapeutic când se recurge la schimbarea antidepresivului cu: Duloxetine, Escitalopramum, Milnacipramum, Tianeptinum, Trazodonum, Venlafaxinum. Alte criterii de excludere sunt posibile efecte adverse și de complianța terapeutică deficitară a pacientului. Psihiatrul alege schimbarea tratamentului în funcție de caracteristicile episodului, particularitățile pacientului și comorbiditatea somatică asociată.

VII. Reluarea tratamentului se face ori de câte ori este nevoie, în caz de recădere.

ALTE INDICAȚII TERAPEUTICE: Episodul depresiv (F.32), Depresia din tulburarea afectivă bipolară, Depresia din tulburarea schizo-afectivă, Episodul schizo-depresiv, Depresia asociată altor tulburări psihotice

VIII. Prescriptori: medici psihiatri.

DCI: ESCITALOPRAMUM

Forme farmaceutice: orale

I. Indicații:

Tulburare depresivă majoră, tulburare depresivă organică la pacienții cu vârsta peste 18 ani

II. Alte indicații:

Tulburări anxioase, tulburări fobice, tulburare obsesiv-compulsivă la pacienții cu vârsta peste 18 ani

III. Doze: 5 - 20 mg/zi

IV. Criterii de includere:

Diagnostic ICD 10

V. Monitorizare:

Toleranță, eficacitate, comorbidități

VI. Evaluare: 1 - 2 luni

VII. Prescriptori:

Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie sau medic de familie, care poate continua prescrierea pentru o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale transmise de medicul în specialitatea psihiatrie.

DCI: TRAZODONUM

Forme farmaceutice: orale cu eliberare prelungită

I. Indicații:

Tratamentul depresiei însoțită sau nu de anxietate.

Tratamentul simptomelor noncognitive din demențe.

II. Doze: 50 - 300 mg/zi

III. Criterii de includere:

Diagnostic ICD 10

IV. Monitorizare:

Toleranță, eficacitate, tensiune arterială

V. Evaluare: 1 - 2 luni

VI. Prescriptori:

Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie sau medic de familie, care poate continua prescrierea pentru o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale transmise de medicul în specialitatea psihiatrie.

DCI: TIANEPTINUM

Forme farmaceutice: orale

I. Indicații:

Tulburare depresivă (episoade majore de depresie), Tulburări depresiv-anxioase forme ușoare, moderate și severe, la pacienții cu vârsta peste 18 ani

II. Alte indicații:

Demențe cu simptome depresive (asociat cu medicamente procognitive)

III. Doze: 12,5 - 37,5 mg/zi

IV. Criterii de includere:

Diagnostic ICD 10

V. Monitorizare:

Toleranță, eficacitate

VI. Evaluare: 1 - 2 luni

VII. Prescriptori:

Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie sau medic de familie (doar pentru indicația de tulburare depresiv anxioasă).

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie sau medic de familie, care poate continua prescrierea pentru o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale transmise de medicul în specialitatea psihiatrie.

DCI: LAMOTRIGINUM

Forme farmaceutice: orale

I. Indicații:

1. Epilepsia copilului, adolescentului și adultului

Adulți și adolescenți cu vârsta de 13 ani și peste

Tratament adjuvant sau ca monoterapie în crizele convulsive parțiale și generalizate, incluzând convulsii tonico-clonice.

- Crizele convulsive asociate cu sindromul Lennox-Gastaut. Lamotriginum este administrat ca terapie adjuvantă dar poate fi folosit ca medicament antiepileptic (MAE) de primă intenție în sindromul Lennox-Gastaut.

Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și 12 ani

- Tratament adjuvant al crizelor convulsive parțiale și generalizate, incluzând convulsii tonico-clonice și convulsii asociate cu sindromul Lennox-Gastaut.

- Monoterapie în crizele convulsive sub formă de absențe tipice.

2. Tulburare bipolară - prevenirea recurențelor la pacienții cu predominanța episoadelor depresive cu vârsta peste 18 ani

II. Doze: 50 - 200 mg/zi

III. Criterii de includere:

Ghidul de practică medicală pentru specialitatea neurologie

Diagnostic ICD 10

IV. Monitorizare:

Toleranță, eficacitate

V. Evaluare: 1 - 2 luni

VI. Prescriptori:

1. Pentru epilepsie:

Inițiere: medicul din specialitatea neurologie sau neurologie pediatrică/neuropsihiatrie pediatrică inițiază și monitorizează tratamentul în funcție de evoluția pacientului.

Continuare: medicul din specialitatea neurologie sau neurologie pediatrică/neuropsihiatrie pediatrică sau medic de familie, care poate continua prescrierea pentru o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale transmise de din specialitatea neurologie sau neurologie pediatrică/neuropsihiatrie pediatrică

2. Pentru tulburarea bipolară:

Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie sau medic de familie, care poate continua prescrierea pentru o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale transmise de medicul în specialitatea psihiatrie.

DCI: VENLAFAXINUM

Forme farmaceutice: orale cu eliberare imediată și eliberare prelungită

I. Indicații:

Tulburare depresivă majoră la pacienții cu vârsta peste 18 ani

Alte indicații:

Tulburări anxioase la pacienții cu vârsta peste 18 ani

Doze: 75 - 300 mg/zi

II. Criterii de includere:

Diagnostic ICD 10

III. Monitorizare:

Toleranță, eficacitate, examen cardiologic, tensiune arterială

IV. Evaluare: 1 - 2 luni

V. Prescriptori:

Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie sau medic de familie, care poate continua prescrierea pentru o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale transmise de medicul în specialitatea psihiatrie.

DCI: DULOXETINUM

Forme farmaceutice: orale

A. psihiatrie adulți

I. Indicații:

Tulburare depresivă majoră la pacienții cu vârsta peste 18 ani

II. Alte indicații:

Tulburarea de anxietate generalizată la pacienții cu vârsta peste 18 ani

III. Doze: 30 - 120 mg/zi

IV. Criterii de includere:

Diagnostic ICD 10

V. Monitorizare:

Toleranță, eficacitate

VI. Evaluare: 1 - 2 luni

VII. Prescriptori:

Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie sau medic de familie, care poate continua prescrierea pentru o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale transmise de medicul în specialitatea psihiatrie.

B. durerea neuropată

I. Indicații:

Tratamentul durerii neuropatice din neuropatia diabetică (indicație de linia 1 în Ghidul de Diagnostic și Tratament în Bolile Neurologice al EFNS)

II. Doze: 30 - 120 mg/zi

III. Criterii de includere:

Conform protocolului de tratament în durerea neuropată (cod protocol N025G)

IV. Monitorizare:

Toleranță, eficacitate

V. Evaluare: 1 - 2 luni

VI. Prescriptori:

Inițierea se face de către medicii în specialitatea neurologie și/sau diabet zaharat nutriție și boli metabolice și/sau cu competență/atestat în diabet; continuarea se poate face de către medicii de familie, în doza și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

DCI: FLUPENTIXOLUM

Forme farmaceutice: parenterale

I. Indicații:

Schizofrenie la pacienții cu vârsta peste 18 ani

II. Doze: 20 mg la 10 - 14 zile

III. Criterii de includere:

Diagnostic ICD 10

IV. Monitorizare:

Toleranță, eficacitate, curbă ponderală, examen neurologic, glicemie

V. Evaluare: 1 - 2 luni

VI. Prescriptori:

Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie.

DCI: CLOZAPINUM

Forme farmaceutice: orale

I. Indicații:

a. Psihiatrie adulți - pacienți cu schizofrenie rezistentă la tratament și pacienți cu schizofrenie, care prezintă reacții adverse neurologice severe, care nu răspund la alte antipsihotice, incluzând antipsihoticele atipice.

Tulburări psihotice în boala Parkinson în cazurile în care tratamentul standard a eșuat (indicație de tip IA)

b. Psihiatrie pediatrică: Clozapina nu se recomandă pentru administrare la copii și adolescenți cu vârsta sub 16 ani datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea. Nu trebuie administrat la acest grup de vârstă până când nu sunt disponibile noi date.

II. Doze: 200 - 600 mg/zi cu titrare treptată de la 12,5 - 25 mg

III. Criterii de includere:

Diagnostic ICD 10

Ghidul de diagnostic și tratament al Societății de Neurologie din România și Ghidul EFNS - pentru tulburări psihotice din boala Parkinson.

IV. Monitorizare:

Toleranță, eficacitate, curbă ponderală, glicemie, hemogramă completă, metabolism lipidic

Tratamentul se va întrerupe dacă se observă tendința de scădere a numărului de leucocite (în particular de granulocite). În cazul bolii Parkinson cu tulburări psihotice, dacă se impune întreruperea tratamentului cu clozapinum, pentru aceeași indicație acesta va fi înlocuit cu Quetiapinum (indicație de tip IIB).

În tratamentul de lungă durată, pe lângă monitorizarea profilului metabolic și curbei ponderale, se va face periodic electrocardiograma de repaus iar în cazul unor acuze specifice, se va solicita consult de cardiologie și/sau de neurologie - pentru evaluarea și eventual tratamentul riscului cardiovascular și cerebrovascular.

V. Evaluare: 1 - 2 luni

VI. Prescriptori:

Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie/psihiatrie pediatrică/neuropsihiatrie infantilă, medic din specialitatea neurologie (pentru tulburările psihotice din boala Parkinson).

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie/psihiatrie pediatrică/neuropsihiatrie infantilă și respectiv medicul din specialitatea neurologie (pentru tulburările psihotice din boala Parkinson).

DCI: SERTINDOL

Forme farmaceutice: orale

I. Indicații:

Schizofrenie la pacienții cu vârsta peste 18 ani

II. Doze: 4 - 20 mg/zi

III. Criterii de includere:

Diagnostic ICD 10

IV. Monitorizare:

Toleranță, eficacitate, EKG, electroliți, teste coagulare

V. Evaluare: 1 - 2 luni

VI. Prescriptori:

Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie.

DCI: ZIPRASIDONUM

Forme farmaceutice: orale și parenterale

I. Indicații:

Schizofrenie, alte psihoze, episod maniacal, la pacienții cu vârsta peste 18 ani

II. Doze: 40 - 160 mg/zi

III. Criterii de includere:

Diagnostic ICD 10

IV. Monitorizare:

Toleranță, eficacitate, EKG

V. Evaluare: 1 - 2 luni

VI. Prescriptori:

Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie sau medic de familie, care poate continua prescrierea pentru o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale transmise de medicul în specialitatea psihiatrie.

DCI: ZUCLOPENTHIXOLUM

A. Forme farmaceutice: orale și parenterale cu eliberare imediată

I. Indicații:

Schizofrenie, alte psihoze la pacienții cu vârsta peste 18 ani

II. Doze:

- **Forme orale:** 20 - 75 mg/zi (maximum 40 mg pentru o administrare)

- **Forme parenterale:** maximum 400 mg doză cumulate pe o lună de tratament inițial al psihozelor acute.

III. Criterii de includere:

Diagnostic ICD 10

IV. Monitorizare:

Toleranță, eficacitate, curbă ponderală, examen neurologic, glicemie

V. Evaluare: Lunar

VI. Prescriptori:

Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie sau medic de familie, care poate continua prescrierea pentru o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale transmise de medicul în specialitatea psihiatrie.

B. Forme farmaceutice parenterale cu eliberare prelungită

I. Indicații:

Tratament de întreținere la pacienți adulți cu schizofrenie și alte psihoze

II. Doze: 200 - 400 mg la 2 - 4 săptămâni cu menținerea formei cu administrare orală în prima săptămână după prima injectare.

III. Criterii de includere: Diagnostic ICD 10

IV. Monitorizare:

Toleranță, eficacitate, curbă ponderală, examen neurologic, glicemie

V. Evaluare: Lunar

VI. Prescriptori:

Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie

DCI: ATOMOXETINUM

I. Indicație și definiția afecțiunii

Atomoxetina este indicată în tratamentul tulburării cu deficit de atenție/hiperactivitate (ADHD) la copiii cu vârsta peste 6 ani, adolescenți și adulți, ca parte a unui tratament complex.

Tulburările cu deficit de atenție și/sau hiperactivitate sunt un grup distinct de tulburări psihice cu debutul cel mai frecvent în primii 5 ani de viață, frecvență mai mare la sexul masculin și evoluție îndelungată pe tot parcursul perioadei școlare, uneori până la vârsta adultă. Se caracterizează, în principal, prin persistența unui comportament hiperactiv, impulsiv și slab modulat, asociat cu deficit de captare și menținere a atenției în legătură cu activitățile obișnuite, simptome ce determină afectarea semnificativă a funcționării globale.

II. Stadializarea afecțiunii

Debut înainte de vârsta de 5 ani.

Evoluție stabilă pe parcursul copilăriei și adolescenței.

Prezență la vârsta adultă la 15-20% din pacienții diagnosticați în copilărie cu această afecțiune.

III. Criterii de includere

- 1. Copii peste 6 ani și adolescenți:** istoric, evaluare clinică și întrunirea criteriilor ICD-10 de tulburare hiperkinetică cu deficit de atenție. Standardul de evaluare este prezența constantă a activității excesive în raport cu un context dat și comparativ cu alți copii de vârstă și dezvoltare cognitivă similare. Variabilitatea comportamentală mare la copiii preșcolari impune precauție în stabilirea diagnosticului la această categorie de pacienți.
- 2. Adulți până la 65 ani:** istoric confirmat din copilărie și adolescență (documente medicale, scale de evaluare sau rapoarte familiale) și întrunirea criteriilor ICD-10 de tulburare hiperkinetică cu deficit de atenție. Standardul de evaluare este prezența simptomelor specifice până la vârsta adultă și afectarea semnificativă a funcționării globale în cel puțin două sfere ale vieții. În absența sau insuficiența informațiilor anamnestice, diagnosticul de ADHD și inițierea tratamentului nu se pot baza doar pe existența unui sau mai multor simptome specifice. În această situație, precum și în cazul reapariției simptomelor specifice după un timp de absență, se impune atenție deosebită la diagnosticul diferențial, probabilitatea pentru altă tulburare psihiatrică actuală fiind mai mare (tulburări de comportament și emoționale cu debut frecvent în copilărie și adolescență, tulburări ale dezvoltării psihologice, tulburări de personalitate, tulburări anxioase și afective, tulburări organice, abuz de substanțe).

IV. Tratament

1. Dozare

- a.** La copii și adolescenți cu greutate mai mică de 70 kg:

Doză de inițiere: 0,5 mg/kgc/zi timp de 7 zile
Doză de întreținere recomandată: 1 mg/kgc/zi
Doză maximă: 1,2 mg/kg/zi

b. La adolescenți cu greutate mai mare de 70 kg și adulți:

Doză de inițiere: 40 mg/zi timp de 7 zile
Doză de întreținere recomandată: 80 mg/zi
Doză maximă: 100 mg/zi

2. Durată

a. La copii și adolescenți: 3-24 luni

b. La adulți: 6-12 luni

În unele situații, durata tratamentului poate crește în funcție de persistența simptomatologiei și gradul de afectare a funcționării globale, pe baza evaluării raportului risc-beneficiu.

V. Evaluare inițială

Examen cardiologic (antecedente personale și familiale, tensiune arterială, puls, ECG).

VI. Monitorizare

a. La copii și adolescenți:

Evaluare la fiecare 3 luni pe baza examenului psihiatric, a scalelor de evaluare, după caz, și a informațiilor primite de la părinți și supraveghetori, în cadrul unui program comprehensiv de stabilizare comportamentală individualizat pe caz.

Se vor evalua riscul suicidar, dezvoltarea somatică și psihică, statusul cardiac și neurologic, greutatea și eventualele interacțiuni medicamentoase.

b. La adulți:

Evaluare la fiecare 6 luni, pe baza examenului psihiatric și a scalelor de evaluare, după caz.

Se vor evalua statusul cardiac, greutatea și eventualele interacțiuni medicamentoase.

VII. Criterii de excludere

- Intoleranță (hipersensibilitate, reacții adverse)
- Absența sau insuficiența răspunsului terapeutic
- Lipsa complianței terapeutice

VIII. Prescriptori

Medici din specialitățile psihiatrie/neuropsihiatrie pediatrică și psihiatrie adulți.
Medici de familie pe baza scrisorii medicale de la medicul specialist

DCI: DONEPEZILUM

I. Stadializarea afecțiunii

a) Există trei stadii ale demenței din boala Alzheimer (sindromul demențial este stadiul clinic cel mai avansat al acestei boli, și nu trebuie confundat cu boala Alzheimer ca entitate neuropatologică și clinică) clasificate după scorurile obținute la Mini-Evaluarea Statusului Mental (MMSE):

- forme ușoare - scor la MMSE 20 - 26; - forme moderate - scor la MMSE 11 - 19; - forme severe - scor la MMSE ≤ 10 .

b) În cazul demențelor mixte, criteriile de utilizare sunt aceleași ca pentru demența din boala Alzheimer.

c) Conform Ghidului EFNS, în cazul demenței de intensitate ușoară până la moderată sau severă din boala Parkinson și boala difuză cu corpi Lewy, donepezilum este indicat ca terapie de linia a 1 (dovezi de tip IA).

II. Criterii de includere (vârstă, sex, parametri clinico-paraclinici etc.)

- pacienți cu diagnostic de boală Alzheimer în stadiul de demență, demență vasculară, demență mixtă, demența din boala difuză cu corpi Lewy, demență asociată bolii Parkinson

- pacienți cu cel puțin una dintre următoarele modificări: - scor ≤ 26 la MMSE (Mini-Evaluarea Statusului Mental) - scor ≤ 5 la Testul Desenării Ceasului pe scala de 10 puncte a lui Sunderland - stadiul 3 pe Scala de Deteriorare Globală Reisberg

III. Tratament: Medicație specifică substratului lezional

Perioada de tratament: de la debut până în faza terminală

Doza se individualizează în funcție de respondența terapeutică Donepezilum - forme farmaceutice cu administrare orală în doze de 2,5 - 10 mg/zi

DCI	Doza inițială	Doza țintă
Donepezilum	2,5 - 5 mg/zi	10 mg o dată/zi (doză unică)

Creșterea dozelor se face la fiecare 4 - 6 săptămâni.

IV. Monitorizarea tratamentului - Parametrii care se evaluează

Toleranță

MMSE

Simptomatologie noncognitivă

Evaluarea stării somatice

V. Criterii de excludere

- lipsa răspunsului terapeutic la preparat
- intoleranță la preparat (hipersensibilitate, reacții adverse)
- noncompliance terapeutică
- comorbiditatea somatică

Înlocuirea preparatului se va face cu: Galantaminum, Memantinum, Rivastigminum. Schimbarea preparatului o va face medicul prescriptor (psihiatru, neurolog, geriatru) care dispensarizează pacientul în funcție de particularitățile evolutive ale bolii, de comorbiditatea somatică existentă și de medicația specifică acesteia individualizând tratamentul.

VI. Reluarea tratamentului

Administrarea acestei clase de medicamente reprezintă o modalitate de tratament de tip continuu până la deciderea întreruperii terapiei (de obicei în fază terminală).

VII. Prescriptori:

Medicii psihiatri, neurologi, geriatri inițiază tratamentul, care poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

DCI METHYLFENIDATUM

I. Definiția afecțiunii

Tulburările hiperkinetice și de deficit de atenție sunt un grup distinct de tulburări psihice cu debutul cel mai frecvent în primii 5 ani de viață, frecvență mai mare la sexul masculin și evoluție îndelungată pe tot parcursul perioadei școlare, uneori până la vârsta adultă. Se caracterizează, în principal, prin persistența unui comportament hiperactiv, impulsiv și slab modulat, asociat cu deficit de captare și menținere a atenției în legătură cu activitățile obișnuite, simptome ce determină afectarea semnificativă a funcționării globale.

II. Stadializarea afecțiunii

Debut înainte de vârsta de 5 ani.

Evoluție stabilă pe parcursul copilăriei și adolescenței.

Prezență la vârsta adultă la 15-20% din pacienții diagnosticați în copilărie cu această afecțiune.

III. Criterii de includere

- Copii peste 6 ani și adolescenți:** istoric, evaluare clinică și întrunirea criteriilor ICD-10 de tulburare hiperkinetică cu deficit de atenție. Standardul de evaluare este prezența constantă a activității excesive în raport cu un context dat și comparativ cu alți copii de vârstă și dezvoltare cognitivă similare. Variabilitatea comportamentală mare la copiii preșcolari impune precauție în stabilirea diagnosticului la această categorie de pacienți.
- Adulți:** persistența simptomatologiei din copilărie și existența beneficiului terapeutic clar în antecedente. Nu se recomandă inițierea tratamentului cu methylfenidatum la adulți sau vârstnici. Reapariția simptomelor specifice după un timp de absență impune atenție la diagnosticul diferențial, probabilitatea pentru altă tulburare psihiatrică actuală fiind mai mare.

IV. Tratament

1. Dozare

- Metilfenidatum - forme farmaceutice cu eliberare prelungită. Inițierea se face cu doza minimă de 18 mg. Evaluarea terapiei se face după o săptămână. Creșterea dozei se face cu 18 mg. Doza se individualizează în funcție de răspunsul terapeutic.
- Metilfenidatum - forme farmaceutice cu eliberare modificată. Inițierea se face cu doza minimă de 10 mg. Evaluarea terapiei se face după o săptămână. Creșterea dozei se face cu 10 mg. Doza se individualizează în funcție de răspunsul terapeutic.

2. Durată

Perioada de tratament este stabilită de medicul curant în funcție de evoluția simptomatologiei. De obicei este de 12 luni, după care se încearcă întreruperea tratamentului sau administrarea discontinuă, în funcție de evoluția clinică.

V. Evaluare inițială

Examen cardiologic (antecedente personale și familiale, tensiune arterială, puls, ECG).

VI. Monitorizare

Evaluare la fiecare 3 luni pe baza examenului psihiatric, a scalelor de evaluare, după caz, și a informațiilor primite de la părinți și supraveghetori, în cadrul unui program comprehensiv de stabilizare comportamentală individualizat pe caz. Se vor evalua riscul suicidar, dezvoltarea somatică și psihică, statusul cardiac și neurologic, greutatea și eventualele interacțiuni medicamentoase.

VII. Criterii de excludere

- Intoleranță (hipersensibilitate, reacții adverse)
- Absența sau insuficiența răspunsului terapeutic
- Lipsa complianței terapeutice

Înlocuirea preparatului se poate face cu atomoxetine

VIII. Prescriptori

Medici din specialitățile psihiatrie/neuropsihiatrie pediatrică și psihiatrie adulți.
Medici de familie pe baza scrisorii medicale de la medicul specialist

DCI: RIVASTIGMINUM

I. Stadializarea afecțiunii Alzheimer:

a) Există trei stadii ale demenței din boala Alzheimer (sindromul demențial este stadiul clinic cel mai avansat al acestei boli, și nu trebuie confundat cu boala Alzheimer ca entitate neuropatologică și clinică) clasificate după scorurile obținute la Mini-Evaluarea Statusului Mental (MMSE):

- forme ușoare - scor la MMSE 20 - 26; - forme moderate - scor la MMSE 11 - 19; - forme severe - scor la MMSE \leq 10.

b) În cazul demențelor mixte, criteriile de utilizare sunt aceleași ca pentru demența din boala Alzheimer.

c) Conform Ghidului EFNS, în cazul demenței de intensitate ușoară până la moderată sau severă din boala Parkinson și boala difuză cu corpi Lewy, rivastigminum este indicat ca terapie de linia 1 (dovezi de tip IA).

II. Criterii de includere (vârstă, sex, parametri clinico-paraclinici etc.)

- Pacienți adulți și vârstnici cu diagnostic de boala Alzheimer în stadiul de demență forma ușoară până la moderat severă, demența mixtă (boala Alzheimer, forma ușoară până la moderat severă, asociată cu boli cerebrovasculare sau cu boala difuză cu corpi Lewy).

- pacienți adulți și vârstnici cu boala Parkinson asociată cu forme ușoare până la moderat/severe de demență (terapie de linia 1, dovezi de tip IA).

III. Tratament (perioada de tratament, doze, condiții de scădere a dozelor)

a) forme farmaceutice cu administrare orală

Doza inițială: 1,5 mg de 2 ori/zi, timp de 2 săptămâni. Dacă este bine tolerată se poate crește la 3 mg de 2 ori pe zi. De asemenea creșteri ulterioare ale dozei la 4,5 mg și apoi la 6 mg de 2 ori pe zi trebuie să se bazeze pe o toleranță bună a dozei curente și pot fi luate în considerare după minim 2 săptămâni de tratament cu doza respectivă. Dacă apar reacții adverse, acestea pot fi rezolvate prin neadministrarea uneia sau mai multor doze. Dacă reacțiile adverse persistă, doza zilnică trebuie redusă temporar la nivelul dozei anterioare bine tolerate sau tratamentul poate fi întrerupt.

Doza de întreținere eficace este 6 - 12 mg în 2 prize/zi.

b) forme farmaceutice cu administrare percutană - plasturi transdermici

Prima dată trebuie aplicat plasturele care eliberează 4,6 mg în 24 de ore, iar dacă această doză mai mică este bine tolerată, după cel puțin patru săptămâni se mărește doza la 9,5 mg/24 de ore. Doza de 9,5 mg/24 de ore trebuie utilizată atât timp cât

pacientul prezintă beneficii terapeutice. După șase luni de tratament cu doza de 9,5 mg/24 de ore, medicul poate mări doza la 13,3 mg/24 de ore dacă starea de sănătate a pacientului se înrăutățește. Se poate trece și de la administrarea capsulelor la aplicarea plasturilor.

Terapia se continuă atâta timp cât există evidențele unui beneficiu terapeutic pentru pacient. Dacă după 3 luni de tratament cu doza de întreținere nu apar atenuări ale simptomelor de demență, tratamentul se va întrerupe.

Pentru forma ușoară/moderată de boală, inhibitorii de colinesterază reprezintă medicația de primă alegere.

Pentru forma moderat severă de demență în boala Alzheimer, inhibitorii de colinesterază reprezintă a doua linie terapeutică în caz de intoleranță sau lipsă de răspuns la memantină.

Pentru formele moderat severe de demență, terapia combinată cu memantină și inhibitori de colinesterază beneficiază de un grad de recomandare de nivel A.

Inhibitorii de colinesteraze se utilizează ca terapie pe termen lung.

În caz de apariție a efectelor adverse sau de lipsa de răspuns la terapie se poate opta pentru înlocuirea preparatului cu altul din aceeași clasă.

IV. Monitorizarea tratamentului

În general pacientul va fi reexaminat periodic în acord cu decizia medicului curant, cu posibilitatea de a reveni la evaluare în cazul inițierii de noi terapii sau dacă apar modificări ale stării clinice.

V. Criterii de excludere

- nonrespondență la preparat
- intoleranță la preparat (hipersensibilitate, reacții adverse)
- noncompliance terapeutică
- comorbiditatea somatică.

Înlocuirea preparatului se va face cu: Donepezilum, Galantaminum sau Memantinum. Schimbarea preparatului o va face medicul prescriptor (psihiatru, neurolog, geriatru) care dispensarizează pacientul în funcție de particularitățile evolutive ale bolii, de comorbiditatea somatică existentă și de medicația specifică acesteia, individualizând tratamentul.

VI. Reluarea tratamentului

Administrarea acestei clase de medicamente reprezintă o modalitate de tratament de tip continuu până la deciderea întreruperii terapiei (de obicei în fază terminală).

VI. Prescriptori:

Medicii psihiatri, neurologi, geriatri inițiază tratamentul, care poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.”

DCI: GALANTAMINUM

I. Stadializarea afecțiunii

a) Există trei stadii ale demenței din boala Alzheimer (sindromul demential este stadiul clinic cel mai avansat al acestei boli, și nu trebuie confundat cu boala Alzheimer ca entitate neuropatologică și clinică) clasificate după scorurile obținute la Mini-Evaluarea Statusului Mental (MMSE):

- forme ușoare - scor la MMSE 20 - 26; - forme moderate - scor la MMSE 11 - 19; - forme severe - scor la MMSE \leq 10.

b) În cazul demențelor mixte, criteriile de utilizare sunt aceleași ca pentru demența din boala Alzheimer.

c) Conform Ghidului EFNS, în cazul demenței de intensitate ușoară până la moderată sau severă din boala Parkinson și boala difuză cu corpi Lewy, galantaminum este indicat ca terapie de linia 1, dar cu dovezi de tip IC față de rivastigminum și donepezilum (dovezi de tip IA) care sunt de preferat pentru terapia de primă intenție.

II. Criterii de includere (vârstă, sex, parametri clinico-paraclinici etc.)

- pacienți adulți și vârstnici cu diagnostic de boala Alzheimer în stadiul de demență formă ușoară până la moderat severă, demență mixtă (boala Alzheimer, formă ușoară până la moderat severă, asociată cu boli cerebrovasculare sau cu boala difuză cu corpi Lewy).

- pacienți adulți și vârstnici cu boala Parkinson asociată cu forme ușoare până la moderat/severe de demență (terapie de linia 1, dovezi de tip IA).

III. Tratament: medicație specifică substratului lezional (v. mai sus).

Perioada de tratament: de la debut până în faza terminală

Dozele indicate sunt de 8 - 24 mg/zi, doza medie fiind de 16 mg/zi

Doza se individualizează în funcție de respondența terapeutică

IV. Monitorizarea tratamentului - Parametrii care se evaluează

Starea clinică MMSE

Evaluarea stării somatice

V. Criterii de excludere

- lipsa efectului terapeutic la preparat
- intoleranță la preparat (hipersensibilitate, reacții adverse)
- noncompliance terapeutică
- comorbiditatea somatică

Înlocuirea preparatului se va face cu: Donepezilum, Memantinum, Rivastigminum.

Schimbarea preparatului o va face medicul prescriptor (psihiatru, neurolog, geriatru) care dispensarizează pacientul în funcție de particularitățile evolutive ale bolii, de comorbiditatea somatică existentă și de medicația specifică acesteia individualizând tratamentul.

VI. Reluarea tratamentului

Administrarea acestei clase de medicamente reprezintă o modalitate de tratament de tip continuu până la deciderea întreruperii terapiei (de obicei în fază terminală).

VII. Prescriptori:

Medicii psihiatri, neurologi, geriatri inițiază tratamentul, care poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

PROTOCOLUL TERAPEUTIC ÎN SCLEROZA LATERALĂ AMIOTROFICĂ (N024G)

DCI: RILUZOLUM

În prezent singurul medicament înregistrat și aprobat în tratamentul pacienților cu SLA este **RILUZOLUM**, efectele fiind acelea de încetinire a evoluției afecțiunii.

Indicații ale tratamentului:

- toți pacienții cu SLA (conform criteriilor EL ESCORIAL) trebuie să primească tratament cu Riluzolum (dovezi de clasa I A)
- excluderea altor afecțiuni de tip SLA - like

Criteriile de diagnostic El Escorial sunt următoarele:

1. Forma clinic definită de SLA:
 - Semne de neuron motor central și neuron motor periferic în cel puțin 3 regiuni diferite
 - Forma clinică definită de SLA - explorări de laborator ce susțin diagnosticul
 - Semne de neuron motor central și periferic într-o regiune cu pacient purtător de mutație genetică patogenică
 - Semne de neuron motor și neuron motor periferic în două regiuni cu unele semne de neuron motor central rostral de semnele de neuron motor periferic
2. Forma clinică probabilă de SLA:
 - Semne de neuron motor central în una sau mai multe regiuni și semne de neuron motor periferic definite prin examenul EMG în cel puțin 2 regiuni
3. Forma clinică posibilă de SLA:
 - Semne de neuron motor central și periferic într-o regiune sau
 - Semne de neuron motor central în cel puțin 2 regiuni sau
 - Semne de neuron motor central și periferic în 2 regiuni dar semne de neuron motor central rostral de semnele de neuron motor periferic

Doza de administrare este de 50 mg de 2 ori pe zi

Toți pacienții sub tratament trebuie monitorizați periodic astfel:

- La debutul bolii trebuie monitorizate funcția hepatică, hemoleucograma și evoluția clinică a pacienților cu SLA
- Ulterior supravegherea clinică și testele biologice (hepatice și hematologice) trebuie repetate trimestrial

Prescriere:

1. Diagnosticul pozitiv de SLA și inițierea tratamentului cu Riluzolum (D.C.I.) - utilizat cu denumirea comercială de RILUTEK - trebuie realizate doar de către medicii neurologi specialiști/primari din clinicile universitare atestate oficial, care vor elibera o scrisoare medicală către medicul specialist/primar din teritoriu aflat în relație contractuală cu casa de asigurări de sănătate în a cărei evidență se află pacientul

2. În baza acestei scrisori medicale, medicul neurolog specialist/primar din teritoriu va face prescripția medicală lunară pentru pacientul respectiv și va supraveghea evoluția clinică a bolnavului, atât în ceea ce privește evoluția bolii de bază cât și eventuala apariție a unor reacții secundare la tratament, situație în care va lua măsurile medicale care se impun.

3. Evidența pacienților incluși în acest program (date de identificare, CNP, domiciliu, data confirmării diagnosticului) va fi făcută atât de către clinicile universitare unde s-a făcut inițierea tratamentului (care vor desemna un medic responsabil pentru evidența acestor bolnavi) cât și de către medicul neurolog specialist/primar din teritoriu care prescrie și supraveghează medical permanent pacienții respectivi.

PROTOCOL DE TRATAMENT ÎN DUREREA NEUROPATĂ

Tratamentul durerii neuropate este unul complex care asociază atât tratament medicamentos cât și non-medicamentos.

În funcție de etiologia durerii neuropate, se pot utiliza mai multe clase de medicamente după cum urmează:

1. Polineuropatia dureroasă (cea mai frecventă cauză fiind polineuropatia diabetică):

a. Medicamentele cu dovezi de eficacitate sunt reprezentate de antidepresivele triciclice, duloxetine, venlafaxine, gabapentin, pregabalin, derivați opioizi puternici și tramadol (clasa I, nivel A de evidențe)

b. Medicația trebuie inițiată cu doze mici crescătoare și ajustată în funcție de toleranța/comorbiditățile pacientului și de eficacitatea clinică a tratamentului

i. De primă intenție se recomandă antidepresive triciclice sau anticonvulsivante de tipul gabapentin/pregabalin (nivel A de evidențe)

ii. Duloxetine și venlafaxine sunt recomandate ca linia a doua de tratament dar sunt preferate în cazul pacienților cu afecțiuni cardiace

iii. Derivații opioizi puternici și lamotrigina sunt indicați ca medicație de linia a doua/a treia (nivel B)

c. În cazul polineuropatiei din infecția HIV, nu există dovezi cu privire la eficacitatea vreunui tratament

2. Nevralgia postherpetică:

a. Medicație de linia 1 (nivel A de evidențe)

i. Antidepresive triciclice

ii. Pregabalin

iii. Gabapentin

iv. Lidocaina topic

b. Medicație de linia a 2-a:

i. Opioizi puternici

3. Nevralgia idiopatică de trigemen:

a. Medicație de linia 1:

i. Carbamazepina cu doze între 200 - 1200 mg/zi (nivel A de evidențe)

ii. Oxcarbazepina cu doze între 600 și 1800 mg/zi (nivel B de evidențe)

b. Medicația de linia a 2-a:

i. Baclofen

ii. Lamotrigina

c. Având în vedere caracterul cronic recurent al atacurilor dureroase, trebuie ca pacientul să-și adapteze doza de medicamente la frecvența crizelor

d. La pacienții la care tratamentul medicamentos nu dă rezultate trebuie avut în vedere și tratamentul chirurgical

4. Durerea de cauză centrală:

a. Reprezintă durerea cauzată de o leziune la nivel SNC

b. Ea poate să apară după un AVC, traumatism spinal, scleroză multiplă sau alte etiologii

c. Tratamentul trebuie bazat pe principiile generale ale tratamentului din durerea neuropată periferică și pe profilul de siguranță al medicamentului

i. Medicația de linia 1:

• În durerea după AVC sau traumatism spinal și în scleroza multiplă se recomandă **pregabalinum, gabapentinum sau antidepressive triciclice (nivel B de evidențe)**

ii. Medicația de linia a 2-a:

• **Lamotriginum** (nivel B de evidențe)

5. În alte afecțiuni dureroase neuropatice:

a. Infiltrarea neoplazică

b. Durerea posttraumatică sau postchirurgicală

c. Sindromul membrului fantomă

d. Sindromul Guillain-Barre

e. Durerea neuropată de cauze multiple

i. În toate aceste afecțiuni se recomandă utilizarea de antidepressive triciclice sau pregabalinum sau gabapentinum sau carbamazepinum în concordanță cu toleranța și eficacitatea clinică (nivel I și II de evidențe)

DCI: ROTIGOTINUM

Indicații

Sub formă de monoterapie (fără levodopa), pentru tratarea semnelor și simptomelor bolii Parkinson idiopatice, în stadiu incipient, iar în asociere cu levodopa este indicat în perioada de evoluție și în stadiile avansate ale bolii Parkinson, când efectul medicamentului levodopa diminuează sau devine inconstant și apar fluctuații ale efectului terapeutic (fluctuații apărute către sfârșitul intervalului dintre doze sau fluctuații de tip "on-off").

Doze și mod de administrare

Medicamentul se aplică o dată pe zi. Plasturele trebuie aplicat aproximativ la aceeași oră în fiecare zi. Plasturele rămâne fixat pe piele timp de 24 de ore și va fi înlocuit ulterior cu un nou plastru, care trebuie aplicat într-un loc diferit.

În cazul în care pacientul uită să aplice plasturele la ora obișnuită sau dacă acesta se dezlipește, se va aplica un alt plastru pentru restul zilei respective.

Dozaj

Recomandările privitoare la dozaj se referă la doza nominală.

Dozajul la pacienții cu boală Parkinson în stadiu incipient:

Se va începe cu o doză zilnică unică de 2 mg/24 ore, care apoi se va crește în trepte săptămânale de câte 2 mg/24 ore, până la atingerea dozei eficace, fără a se depăși însă doza maximă de 8 mg/24 ore.

La unii pacienți poate fi eficace o doză de 4 mg/24 ore. La majoritatea pacienților, doza eficace este atinsă după 3 sau 4 săptămâni de tratament și este de 6 mg/24 ore, respectiv 8 mg/24 ore.

Doza maximă este de 8 mg/24 ore.

Dozajul la pacienții cu boală Parkinson în stadiu avansat, care prezintă fluctuații:

Se va începe cu o doză zilnică unică de 4 mg/24 ore, care apoi se va crește în trepte săptămânale de câte 2 mg/24 ore, până la atingerea dozei eficace, fără a se depăși însă doza maximă de 16 mg/24 ore.

La unii pacienți poate fi eficace o doză de 4 mg/24 ore sau de 6 mg/24 ore. La majoritatea pacienților, doza eficace este atinsă după 3 până la 7 săptămâni de tratament și este de 8 mg/24 ore, până la o doză maximă de 16 mg/24 ore.

Pentru dozele mai mari de 8 mg/24 ore, se pot utiliza mai mulți plasturi pentru obținerea dozei finale, de exemplu doza de 10 mg/24 ore poate fi obținută prin asocierea unui plastru de 6 mg/24 h cu unul de 4 mg/24 h.

Prescriptori

Inițierea tratamentului se va face de către medicii neurologi iar continuarea se poate face și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.”

DCI: HIDROLIZAT DIN CREIER DE PORCINĂ

Indicații

I. ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL

Faza de inițiere:

30 - 50 ml/zi diluat în 50 - 100 ml soluție standard de perfuzat, i.v. în perfuzie, perfuzabil lent.

Durata: 10 - 20 de zile.

Faza de neuroreabilitare (cronică): Tratament cronic intermitent în cure de 10 - 20 de zile

10 - 30 ml/zi, i.m. sau i.v. în perfuzie

Durata: 10 - 20 de zile consecutiv/lună, lunar în primul an de la producerea AVC, apoi se pot administra pe termen îndelungat cu respectarea între curele de tratament, a perioadelor fără tratament cu o durată minimă egală cu cea a curei precedente; după primul an curele pot fi reduse astfel, funcție de răspunsul terapeutic, până la 4/an (o dată la 3 luni).

II. TRAUMATISM CRANIO-CEREBRAL

Faza de inițiere:

30 - 50 ml/zi diluat în 50 - 100 ml soluție standard de perfuzat, i.v. în perfuzie, perfuzabil lent.

Durata: 10 - 20 de zile.

Faza de neuroreabilitare (cronică): Tratament cronic intermitent în cure de 10 - 20 de zile

10 - 30 ml/zi, i.m. sau i.v. în perfuzie

Durata: 10 - 20 zile consecutiv/lună, lunar în primul an de la producerea TCC, apoi se pot administra pe termen îndelungat cu respectarea între curele de tratament a perioadelor fără tratament cu o durată minimă egală cu cea a curei precedente; după primul an curele pot fi reduse astfel, funcție de răspunsul terapeutic, până la 4/an (o dată la 3 luni).

III. TULBURARE NEUROCOGNITIVĂ (VASCULARĂ, NEURODEGENERATIVĂ de tip Alzheimer, MIXTĂ)

a. Tulburare neurocognitivă majoră

Inițiere:

10 - 30 ml/zi i.m. sau diluat în 50 - 100 ml soluție standard de perfuzat, i.v. în perfuzie, perfuzabil lent.

Durata: 10 - 20 de zile.

Întreținere: Tratament cronic intermitent în cure de 10 - 20 de zile

10 - 30 ml/zi, i.m. sau i.v. în perfuzie

Durata: 10 - 20 de zile consecutiv/lună, lunar, atâta timp cât se constată ameliorarea simptomatologiei, apoi se pot administra pe termen îndelungat cu respectarea între perioadele de tratament a perioadelor fără tratament cu o durată minimă egală cu cea a curei precedente; după primul an curele pot fi reduse astfel, funcție de răspunsul terapeutic până la 4/an (o dată la 3 luni).

Tulburare neurocognitivă minoră

10 ml/zi, i.m. sau i.v.

Durata: 10 - 20 de zile consecutiv/lună, lunar, atâta timp cât se constată ameliorarea simptomatologiei, apoi se pot administra pe termen îndelungat cu respectarea între curele de tratament a perioadelor fără tratament cu o durată minimă egală cu cea a curei precedente; după primul an curele pot fi reduse astfel, funcție de răspunsul terapeutic până la 4/an (o dată la 3 luni).

Prescriptori

Medici din specialitatea neurologie/neurochirurgie/geriatrie/recuperare medicală/psihiatrie inițiază tratamentul care poate fi continuat și de către medicii de familie în doza și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

DCI: PALIPERIDONUM

I. Definiția afecțiunii

Schizofrenia este o psihoză care afectează persoane de vârstă tânără și se caracterizează prin afectarea semnificativă a tuturor funcțiilor psihice (gândire, afectivitate, percepție, voință și activitate), cu consecințe asupra funcționării globale a pacientului. Evoluția bolii este cronică și necesită, de cele mai multe ori, tratament pe toată durata vieții.

II. Diagnostic

Criteriile ICD-10

III. Stadializarea afecțiunii

Perioadă de debut: debut acut, subacut și insidios (lent)

Recăderi: episoade psihotice cu durată tot mai lungă

Faza de remisiune defectivă interepisodică

Schizofrenia reziduală (cronicizată)

IV. Forme farmaceutice

A. Comprimate cu eliberare prelungită

1. Indicații

Tratamentul schizofreniei la adulți și adolescenți cu vârsta mai mare de 15 ani, precum și tratamentul simptomelor psihotice sau maniacale din tulburările schizoafective la adulți.

Este singurul antipsihotic atipic care are indicație în tratamentul tulburării schizoafective.

2. Dozare

a. Adulți

Doza medie recomandată este de 6 mg, o dată pe zi, administrată dimineața. Nu este necesară titrarea inițială a dozei. Unii pacienți pot beneficia de doze mai mici sau mai mari în limitele recomandate, de 3 mg până la 12 mg, o dată pe zi.

b. Adolescenți cu vârsta peste 15 ani

Doza inițială recomandată este de 3 mg, o dată pe zi, administrată dimineața.

Doză zilnică maximă recomandată este de 6 mg (greutate < 51 kg), respectiv 12 mg (greutate ≥ 51 kg).

La ambele categorii de pacienți, ajustarea dozelor, dacă este indicată, trebuie să se facă numai după reevaluarea clinică. Dacă sunt indicate creșteri ale dozei, se recomandă creșteri de 3 mg pe zi cu titrare la intervale mai mari de 5 zile.

3. Durată tratament

După primul episod: 1-3 ani

După al doilea episod: 5 ani

După al treilea episod: se va evalua posibilitatea tratamentului de întreținere pe parcursul vieții.

4. Monitorizare

Evaluarea se va face la un interval de 1-2 luni din punct de vedere psihiatric (ameliorarea simptomatologiei și a funcționării globale a pacientului) și somatic (examen neurologic, tensiune arterială, electrocardiogramă, greutate și glicemie). În cazul tratamentului cu doze mai mari de 9 mg pe zi, reevaluarea se va face la 1 lună, pe baza raportului risc/beneficiu pentru fiecare caz în parte.

5. Criterii de excludere

- Intoleranță (hipersensibilitate);
- Reacții extrapiramidale sau alte efecte adverse severe;
- Lipsă de răspuns, chiar după modificarea dozelor.

6. Prescriptori

Medici din specialitatea psihiatrie adulți și medici din specialitatea psihiatrie pediatrică.

Medici de familie, pe baza scrisorii medicale de la medicul specialist.

B. Suspensie injectabilă cu eliberare prelungită – Paliperidonum palmitat

1. Indicații

Tratamentul de întreținere al schizofreniei la pacienții adulți stabiliți cu paliperidonă sau risperidonă.

2. Dozare

Inițierea se face cu o doză de 150 mg în ziua 1 de tratament și o doză de 100 mg o săptămână mai târziu (ziua 8). Doza recomandată de întreținere este de 75mg o dată pe lună, cu limite între 25 și 150mg.

3. Durată tratament

După primul episod: 1-3 ani

După al doilea episod: 5 ani

După al treilea episod: se va evalua posibilitatea tratamentului de întreținere pe parcursul vieții.

4. Monitorizare

Evaluarea se va face la un interval de 3-6 luni din punct de vedere psihiatric (ameliorarea simptomatologiei și a funcționării globale a pacientului) și somatic (examen neurologic, tensiune arterială, electrocardiogramă, greutate și glicemie).

5. Criterii de excludere

- Intoleranță (hipersensibilitate);

- Reacții extrapiramidale sau alte efecte adverse severe;
- Lipsă de răspuns, chiar după modificarea dozelor.

6. Prescriptori

Medici din specialitatea psihiatrie adulți.

C. Suspensie injectabilă cu eliberare prelungită – Paliperidonum palmitat – injecție cu o administrare la 3 luni

1. Indicații

Tratamentul de întreținere al schizofreniei la pacienții adulți stabiliți cu palmitat de paliperidonă injectabil cu administrare lunară.

2. Dozare

Pacienții cu răspuns adecvat la tratamentul injectabil cu palmitat de paliperidonă cu administrare lunară (de minim 4 luni) și care nu necesită ajustarea dozei, pot continua tratamentul injectabil cu palmitat de paliperidonă cu o administrare la 3 luni.

Tratamentul injectabil cu o administrare la 3 luni trebuie inițiat în locul următoarei doze planificate de palmitat de paliperidonă cu administrare lunară (± 7 zile). Doza utilizată va fi de 3,5 ori mai mare decât ultima doză administrată de palmitat de paliperidonă cu administrare lunară, conform tabelului de mai jos.

Ultima doză de palmitat de paliperidonă cu administrare lunară	Doza inițială de palmitat de paliperidonă cu o administrare la 3 luni
50 mg	175 mg
75 mg	263 mg
100 mg	350 mg
150 mg	525 mg

După administrarea primei doze, palmitatul de paliperidonă cu o administrare la 3 luni se va administra o dată la trei luni (± 2 săptămâni).

3. Durată tratament

După primul episod: 1-3 ani

După al doilea episod: 5 ani

După al treilea episod: se va evalua posibilitatea tratamentului de întreținere pe parcursul vieții.

4. Monitorizare

Evaluarea se va face la un interval de 3-6 luni din punct de vedere psihiatric (ameliorarea simptomatologiei și a funcționării globale a pacientului) și somatic (examen neurologic, tensiune arterială, electrocardiogramă, greutate și glicemie).

5. Criterii de excludere

- Intoleranță (hipersensibilitate);
- Reacții extrapiramidale sau alte efecte adverse severe;
- Lipsă de răspuns, chiar după modificarea dozelor.

6. Prescriptori

Medici din specialitatea psihiatrie adulți.”

DURERE CRONICĂ DIN CANCER

NOTĂ:

Pentru toate aserțiunile de mai jos sunt precizate în paranteză nivelele de evidență (A - D) conform definițiilor Oxford Centre for Evidence-Based Medicine.

EVALUAREA DURERII LA PACIENȚII CU CANCER:

1. Înaintea inițierii tratamentului trebuie efectuată o evaluare atentă a durerii, pentru a determina tipul și intensitatea acesteia, precum și efectul ei asupra pacientului pe toate planurile (evaluarea durerii totale). (A)
2. Evaluarea durerii efectuată de către pacient trebuie să primeze. (B)
3. Pentru un control eficient al durerii trebuie evaluate toate dimensiunile acesteia (fizică, funcțională, psihosocială și spirituală). (C)
4. Trebuie efectuată și o evaluare completă a stării psihologice și a condiției sociale. Aceasta trebuie să includă evaluarea anxietății și, mai ales, a depresiei, precum și a concepțiilor pacientului despre durere. (B)
5. Severitatea durerii și efectul negativ al durerii asupra pacientului trebuie diferențiate și fiecare trebuie tratat optim. (B)
6. Evaluarea continuă a durerii trebuie efectuată folosind un instrument simplu, cum ar fi scala numerică sau cea analog-vizuală. (B)
7. Durerea severă apărută brusc la pacienții cu cancer trebuie recunoscută de toți medicii ca fiind o urgență medicală și trebuie evaluată și tratată fără întârziere. (C)
8. De asemenea, trebuie evaluate concepțiile pacientului și ale familiei acestuia despre durere. (C)

PRINCIPIILE MANAGEMENTULUI DURERII LA PACIENȚII CU CANCER:

1. Pacienților trebuie să le fie oferite informații și instrucțiuni referitoare la durere și managementul acesteia și trebuie încurajați să ia parte activ la terapia durerii lor. (A)
2. Principiile de tratament din programul OMS de control al durerii din cancer trebuie să fie ghidul de referință pentru terapia durerii la pacienții oncologici. (B)
3. Această strategie terapeutică (OMS) trebuie să constituie standardul la care trebuie să se raporteze noile tratamente pentru durere care se află în cercetare. (B)
4. Pentru a se utiliza eficient scara analgezică OMS, analgezicele trebuie selectate în funcție de evaluarea inițială, iar doza trebuie titrată potrivit concluziilor reevaluării regulate a răspunsului la tratament. (B)

5. Tratamentul antialgic trebuie să înceapă cu medicamentele de pe treapta scării analgezice OMS corespunzătoare severității durerii. (B)

6. Prescrierea analgeziei inițiale trebuie întotdeauna ajustată în funcție de modificările apărute în severitatea durerii. (B)

7. Dacă durerea devine mai severă și nu este controlată cu medicația corespunzătoare unei anumite trepte, trebuie prescrisă medicația corespunzătoare treptei următoare pe scara analgezică OMS. Nu se recomandă prescrierea unui alt analgezic de aceeași potență (de pe aceeași treaptă a scării OMS). (B)

8. La toți pacienții cu durere oncologică moderată sau severă, indiferent de etiologie, trebuie încercată analgezia opioidă. (B)

9. Medicația analgezică pentru o durere continuă trebuie prescrisă regulat și profilactic, nu "la nevoie". (C)

ALEGEREA ANALGEZICELOR PENTRU DUREREA ONCOLOGICĂ

TREAPTA ANALGEZICĂ OMS I: DURERE UȘOARĂ

1. Pacienții cu durere ușoară trebuie tratați cu un antiinflamator nesteriodian sau cu paracetamol. Alegerea preparatului trebuie individualizată. (A)

2. La pacienții care primesc un antiinflamator nesteriodian și au risc de efecte secundare gastrointestinale se va asocia omeprazol 20 mg/zi sau misoprostol 200 mcg de 2 - 3 ori/zi. (A)

3. La pacienții care primesc un antiinflamator nesteriodian și prezintă efecte secundare gastrointestinale, dar necesită continuarea tratamentului, se va asocia omeprazol 20 mg/zi. (A)

TREAPTA ANALGEZICĂ OMS II: DURERE UȘOARĂ PÂNĂ LA MODERATĂ

1. Pacienții cu durere ușoară până la moderată trebuie tratați cu codeină, dihidrocodeină sau tramadol PLUS paracetamol sau un antiinflamator nesteriodian. (B)

2. Dacă efectul opioidului pentru durerea ușoară până la moderată (opioid slab) la doză optimă nu este adecvat, nu va fi schimbat pe un alt opioid slab, ci se va avansa pe treapta III a scării analgezice. (C)

3. Analgezicele combinate, conținând doze subterapeutice de opioide slabe, nu ar trebui utilizate pentru controlul durerii la pacienții cu cancer. (C)

TREAPTA ANALGEZICĂ OMS III: DURERE MODERATĂ PÂNĂ LA SEVERĂ

1. Morfina este opioidul de primă alegere pentru tratamentul durerii de intensitate moderată până la severă la pacienții cu cancer. (B)

2. Calea de administrare orală este cea mai recomandată și trebuie utilizată oricând este posibil. (C)

3. Opioidele alternative trebuie luate în considerare în cazul în care titrarea dozei de morfină este limitată de efectele adverse ale acesteia. (B)

UTILIZAREA OPIOIDELOR ÎN TRATAMENTUL DURERII ONCOLOGICE DE INTENSITATE MODERATĂ PÂNĂ LA SEVERĂ

INIȚIEREA ȘI TITRAREA MORFINEI ADMINISTRATE PE CALE ORALĂ

1. Doza de opioid trebuie titrată în așa fel încât să asigure analgezie maximă cu minimum de efecte secundare pentru fiecare pacient în parte. (B)

2. Oricând este posibil, titrarea se va efectua folosind preparate de morfină cu eliberare imediată. (C)

3. Preparatele de morfină cu eliberare imediată trebuie administrate la 4 - 6 ore pentru a menține nivele analgezice constante. (C)

4. Când se inițiază tratamentul opioid cu preparate de morfină orală cu eliberare imediată, se va începe cu 5 - 10 mg la 4 - 6 ore, dacă nu există contraindicații.

ANALGEZIA PENTRU DUREREA INCIDENTĂ (DUREREA BREAKTHROUGH)

1. Toți pacienții tratați cu opioide pentru durere moderată până la severă trebuie să aibă acces la analgezie pentru durerea incidentă, cel mai frecvent sub forma preparatelor de morfină cu eliberare imediată. (C)

2. Doza de analgezic pentru durerea incidentă (durerea breakthrough) trebuie să fie de 1/6 din doza totală zilnică de morfină orală. (C)

3. Analgezia pentru durerea incidentă poate fi administrată oricând, asociat analgeziei regulate, dacă pacientul are durere. (C)

CONVERSIA ÎN PREPARATE CU ELIBERARE CONTROLATĂ

1. Odată ce controlul durerii este obținut cu preparate de morfină cu eliberare imediată trebuie luată în considerare conversia la aceeași doză de morfină, administrată sub formă de preparate cu eliberare controlată. (A)

2. Când se realizează conversia, se administrează prima doză de morfină cu eliberare controlată la ora următoarei doze de morfină cu eliberare imediată, după care se întrerupe administrarea morfinei cu eliberare imediată. (B)

EFECTE SECUNDARE, TOXICITATE, TOLERANȚĂ ȘI DEPENDENȚĂ

1. La toți pacienții tratați cu opioide trebuie prescris un tratament profilactic regulat cu laxative, care trebuie să combine un laxativ stimulant cu unul de înmuiere. (B)

2. Toxicitatea opioidelor trebuie combătută prin reducerea dozei de opioid, menținerea unei hidratări adecvate și tratamentul agitației/confuziei cu haloperidol 1,5 - 3 mg oral sau subcutanat (această doză poate fi repetată la interval de 1 oră în situații acute). (C)

3. Inițierea analgeziei opioide nu trebuie amânată din considerentul toleranței farmacologice, pentru că acest fenomen nu apare în practica clinică. (B)

4. Inițierea analgeziei opioide nu trebuie amânată din considerentul temerilor nefondate legate de dependența psihologică. (C)

5. Pacienții trebuie asigurați că nu vor deveni dependenți psihologic de analgezicele opioide din tratamentul pe care-l primesc. (B)

ADMINISTRAREA PARENTERALĂ

1. La pacienții care necesită opioid parenteral este de ales calea subcutanată. (B)

2. Pentru a calcula doza zilnică necesară de morfină subcutanată se va diviza doza zilnică orală de morfină cu 2 sau 3. (C)

3. Nu trebuie uitată doza de morfină subcutanată pentru durerea incidentă, care trebuie să fie 1/6 din doza zilnică de morfină subcutanată. (C)

4. Informații detaliate legate de stabilitatea și compatibilitatea în perfuzie a medicamentelor frecvent utilizate în perfuziile continue subcutanate trebuie să fie disponibile pentru personalul medical care prepară aceste perfuzii. (C)

5. Tot personalul medical care utilizează seringi automate sau administrează perfuzii continue subcutanate trebuie să aibă competența de a efectua aceste manopere. (C)

OPIOIDE ALTERNATIVE

1. Opioidelor alternative pot fi utilizate la pacienții cu durere opioid-responsivă care prezintă efecte secundare intolerabile la administrarea morfinei. (B)

2. Fentanylul transdermic este un analgezic eficient în durerea severă și poate fi utilizat la pacienții cu durere stabilă ca alternativă la morfină, precum și în cazul imposibilității utilizării căii de administrare orale. (B)

3. Oxycodona este o alternativă la pacienții care nu tolerează morfina. (B)

4. Hidromorfonul este o alternativă utilă în cazul toleranței dificile la morfină sau la pacienții cu disfuncții cognitive induse de morfină. (B)

CO-ANALGETICELE

1. La pacienții cu durere neuropată trebuie asociat un antidepresiv (preferabil triciclic) și/sau un anticonvulsivant (preferabil gabapentin sau carbamazepină). (A)

2. La pacienții cu hipertensiune intracraniană, durere osoasă severă, infiltrare sau compresiune nervoasă, compresiune medulară, durere hepatică capsulară sau edeme localizate sau infiltrare de părți moi trebuie încercată corticoterapia cu doze mari de dexametazon (dacă nu sunt contraindicații). (C)

TERAPIA ONCOLOGICĂ SPECIFICĂ

1. Hormonoterapia trebuie încercată la toate cazurile netratate de cancer de prostată cu metastaze osoase dureroase. (C)

2. Radioterapia este o opțiune terapeutică valoroasă pentru metastazele osoase dureroase. (C)

3. Pentru metastazele cerebrale care induc cefalee, se recomandă asocierea de corticoterapie în doze mari și radioterapie paleativă pe cutia craniană. (C)

4. Bisfosfonații trebuie să facă parte din tratamentul tuturor pacienților cu mielom multiplu. (A)

5. Bisfosfonații trebuie să facă parte din terapia pacienților cu cancer mamar și metastaze osoase dureroase. (A)

MANOPERE INTERVENȚIONALE PENTRU TRATAMENTUL DURERII ONCOLOGICE

1. La pacienții cu durere în etajul abdominal superior, mai ales la cei cu cancer pancreatic, există alternativa blocului neurolitic de plex celiac. (A)

2. La pacienții la care durerea nu poate fi controlată prin alte mijloace se impune evaluarea în vederea unei manopere intervenționale în vederea realizării analgeziei. (C)

DCI: PREGABALINUM

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

- indicat pentru tratamentul durerii neuropate periferice și centrale la adulți;
- durerea neuropată din herpesul zoster (inclusiv durerea post-zonatoasă);
- durerea neuropată la pacienții cu infecție HIV (determinată de HIV și/sau secundară tratamentului antiretroviral);
- neuropatia diabetică.

II. Doze și mod de administrare

Doza variază între 150 și 600 mg pe zi administrată în 2 sau 3 prize. Lyrica poate fi administrată cu sau fără alimente. Tratamentul cu pregabalin se inițiază cu 150 mg pe zi. În funcție de răspunsul individual și de tolerabilitatea pacientului, doza poate fi crescută la 300 mg pe zi după un interval de 3 până la 7 zile și, dacă este necesar, până la doza maximă de 600 mg pe zi, după încă un interval de 7 zile.

III. Atenționări și precauții speciale

1. Administrarea la pacienți cu insuficiență renală: Reducerea dozei la pacienții cu afectarea funcției renale trebuie individualizată în concordanță cu clearance-ul creatininei. Pregabalinul se elimină în mod eficient din plasmă prin hemodializă (50% din medicament în 4 ore). Pentru pacienții hemodializați, doza zilnică de pregabalin trebuie ajustată pe baza funcției renale. În completarea dozei zilnice, trebuie administrată o doză suplimentară imediat după fiecare 4 ore de ședință de hemodializă (vezi Tabelul 1).

Tabelul 1. Ajustarea dozării pregabalinului pe baza funcției renale

Clearance-ul creatininei (CL _{cr}) (ml/min)	Doza totală de pregabalin*		Regimul de dozare
	Doza de inițiere (mg/zi)	Doza maximă (mg/zi)	

>/= 60	150	600	BID sau TID
>/= 30 - < 60	75	300	BID sau TID
>/= 15 - < 30	25 - 50	150	O dată pe zi sau BID
< 15	25	75	O dată pe zi
Suplimentarea dozei după hemodializă (mg)			
	25	100	Doză unică ⁺

TID = divizată în trei prize, BID = divizată în două prize * Doza totală de pregabalin (mg/zi) trebuie divizată în funcție de regimul de administrare, exprimat în mg/doză

⁺ Doza suplimentară este unică

2. Administrare la pacienți cu insuficiență hepatică: Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică

3. Administrare la copii și adolescenți: Lyrica nu se recomandă copiilor cu vârsta sub 12 ani și adolescenților (cu vârste cuprinse între 12 - 17 ani), deoarece datele disponibile privind siguranța și eficacitatea sunt insuficiente

4. Administrare la vârstnici (cu vârsta peste 65 ani): La pacienții vârstnici este necesară reducerea dozei de pregabalin din cauza scăderii funcției renale

IV. Reacții adverse

Cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost amețeală și somnolență. Reacțiile adverse au fost, de obicei, de intensitate ușoară până la moderată.

V. Criterii de limitare a tratamentului:

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament. Deoarece există date limitate la pacienții cu insuficiență

cardiacă congestivă, pregabalin trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți. Nu sunt disponibile date suficiente privind întreruperea tratamentului cu medicamente antiepileptice administrate concomitent atunci când s-a realizat controlul convulsiilor cu pregabalin, și care să susțină monoterapia cu pregabalin.

În conformitate cu practica clinică actuală, unii pacienți diabetici care au câștigat în greutate în timpul tratamentului cu pregabalin pot necesita ajustarea medicației hipoglicemiante.

Nu sunt disponibile date adecvate privind utilizarea pregabalinului de către femeile gravide.

PROTOCOL PENTRU TERAPIA MEDICAMENTOASĂ CRONICĂ A EPILEPSIEI

Principii terapeutice generale:

1. Prima criză epileptică nu se tratează decât dacă:
 - se însoțește de modificări EEG caracteristice;
 - există în antecedentele personale recente crize epileptice de alt tip decât cel actual;
 - criza însoțește o leziune cerebrală definită obiectivabilă (imagistic sau prin altă metodă);
 - criza face parte din tabloul clinic al unui sindrom epileptic.
2. Tratatamentul cronic al epilepsiei se face de regulă, **cu un singur medicament antiepileptic** din categoria celor indicate pentru tipul de criză respectiv (v. mai jos), administrat în doze optime (care pot urca până la doza maximă recomandată a acelui medicament sau doză maximă tolerată - care poate fi mai mică decât doza maximă recomandată).
3. Dacă la primul medicament utilizat dintre cele recomandate crizele nu sunt complet controlate (în condițiile de la punctul 2), se va schimba tratamentul cu un alt medicament dintre cele recomandate pentru tipul de criză respectiv, de asemenea **în terapie monodrog**, după aceleași principii ca cele de mai sus.
4. Dacă nici la al doilea medicament nu se obține un răspuns terapeutic optim, se poate trece fie la terapie monodrog cu un al treilea medicament recomandabil fie la o **asociere de două medicamente**, dintre asocierile recomandate pentru tipul de criză respectiv, fiind foarte puțin probabil că se va obține un răspuns bun la încercări ulterioare de terapie monodrog, dacă diagnosticul a fost corect și dacă treptele de terapie de mai sus au fost corect realizate.
5. Dacă răspunsul terapeutic la o asociere de 2 medicamente antiepileptice corect alese continuă să nu fie satisfăcător, pacientul trebuie spitalizat într-o clinică universitară de neurologie sau un centru specializat în epilepsie pentru reevaluare diagnostică și terapeutică, unde se poate opta pentru: un alt medicament în terapie monodrog, o altă asociere de 2 medicamente sau **în mod cu totul excepțional și bine argumentat științific de 3 medicamente antiepileptice**, tratament neurochirurgical, stimulare vagală sau altă metodă alternativă sau asociată terapiei medicamentoase.

Medicamente recomandate pentru principalele tipuri de epilepsie la adult:

1. CRIZELE FOCAL/PARTIALE:

- linia I: CARBAMAZEPINA, VALPROATUL
- linia II: FENITOINA, OXCARBAZEPINA, LEVETIRACETAM, LAMOTRIGINA, TOPIRAMATUL, GABAPENTINA

- linia III: PREGABALINA (de asociere)
- asocieri: CARBAMAZEPINA + VALPROAT
VALPROAT + LAMOTRIGINA
CARBAMAZEPINA + LAMOTRIGINA
CARBAMAZEPINA + TOPIRAMAT
VALPROAT + TOPIRAMAT
CARBAMAZEPINA/VALPROAT + PREGABALINA/GABAPENTINA
CARBAMAZEPINA/VALPROAT + LEVETIRACETAM

CRIZE GENERALIZATE:

a. ABSENTE:

- linia I: VALPROAT sau ETHOSUXIMIDA
- linia II: LAMOTRIGINA sau TOPIRAMAT
- linia III: LEVETIRACETAM
- asocieri câte 2 între cele de mai sus

b. MIOCLONICE:

- linia I: VALPROAT
- linia II: LEVETIRACETAM, TOPIRAMAT
- linia III: CLONAZEPAM
- asocieri câte 2 între cele de mai sus

c. TONICO-CLONICE:

- linia I: VALPROAT, LAMOTRIGINA
- linia II: LEVETIRACETAM, CARBAMAZEPINA, TOPIRAMAT, FENITOINA
- linia III: OXCARBAZEPINA, GABAPENTINA, FENOBARBITAL
- asocieri: VALPROAT + oricare altul dintre cele de mai sus
LEVETIRACETAM + oricare altul dintre cele de mai sus

DCI: ERDOSTEINUM

A) ADULȚI > 40 ANI

I. Definiția afecțiunii

Bronhopneumopatia obstructivă cronică este o boală a căilor aeriene și parenchimului pulmonar ce determină obstrucție difuză a căilor aeriene incomplet reversibilă; exacerbările și bolile cronice concomitente pot contribui la severitatea bolii la anumiți pacienți. Diagnosticul de BPOC necesită prezența obstrucției difuze a căilor aeriene incomplet reversibile demonstrate pe o spirometrie:

- de calitate bună: minimum 3 manevre valide, diferența dintre cele mai mari două valori ale VEMS și CV fiind < 150 ml;
- efectuată postbronhodilatator: la 15 - 30 de minute după administrarea a 200 - 400 mcg de salbutamol inhalator;
- care prezintă valoarea raportului VEMS/CV $< 0,7$.

II. Stadializarea afecțiunii

Stadializarea afecțiunii se face în principal în funcție de severitatea obstrucției bronșice (mai precis de valoarea VEMS postbronhodilatator), conform clasificării GOLD.

Stadiu	VEMS postbronhodilatator (% din valoarea prezisă)
GOLD 1	$> 80\%$
GOLD 2	50 - 79%
GOLD 3	30 - 49%
GOLD 4	$< 30\%$

Alte elemente ce influențează deciziile terapeutice sunt:

- prezența bronșitei cronice definită prin prezența tusei și expectorației în majoritatea zilelor timp de minimum 3 luni pe an, minimum 2 ani consecutiv;
- numărul de exacerbări severe, definite prin agravări acute ale simptomelor (i.e. dispnee, tuse, expectorație) ce necesită o schimbare în tratament (administrare de corticosteroid sistemic sau antibiotic ori prezentare la camera de gardă sau spitalizare pentru exacerbare BPOC);
- prezența bolilor cronice concomitente.

III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.). Se recomandă tratamentul cu erdosteina la pacienții: - cu vârstă > 40 de ani (rezultă din definiția BPOC); - cu diagnostic de BPOC confirmat prin spirometrie (conform definiției de la pct. I); - VEMS postbronhodilatator < 70% din valoarea prezisă;

- cu simptome de bronșită cronică (conform definiției de la pct. II);
- cu istoric de minimum o exacerbare severă în ultimul an (conform definiției de la pct. II);

- care urmează un tratament de fond pentru BPOC cu cel puțin unul dintre medicamentele: anticolinergic cu durată lungă de acțiune (tiotropium), beta-2-agonist cu durată lungă de acțiune (salmeterol/formoterol/indacaterol) sau corticosteroid inhalator (beclometazonă/budesonid/fluticazonă/ciclesonid/mometazonă) timp de minimum 6 luni, cu persistența criteriului anterior.

IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Erdosteina se administrează în doză de 300 mg de două ori pe zi, minimum un an, posibil durată nelimitată.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Monitorizarea tratamentului este similară cu monitorizarea obișnuită a BPOC cu evaluare la interval minim de 3 luni și maxim de un an a:

- gradului de dispnee (subiectiv);
- VEMS postbronhodilatator;
- numărului de exacerbări severe în ultimul an;
- bolilor cronice concomitente.

VI. Criterii de excludere din tratament

Erdosteina este contraindicată la pacienții cu boală ulceroasă gastrointestinală activă, sarcină în evoluție și în perioada de alăptare.

Erdosteina va fi oprită la pacienții care prezintă:

- efecte adverse importante intolerabile (în principal gastrointestinale: greață, vărsături, dureri abdominale, diaree);
- absența efectului benefic asupra BPOC evaluat la minimum un an (ameliorarea tusei și expectorației cronice, scăderea numărului de exacerbări).

Prescriptori: Medici specialiști pneumologie și medicină internă inițiază tratamentul care poate fi continuat de medicii de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.”

B) COPII ȘI ADOLESCENȚI CU GREUTATE CORPORALĂ > 15 KG

DCI Erdosteinum (DC Erdomed 175 mg/5 ml)

I. Indicații terapeutice:

Tratament secretolitic în afecțiunile acute și cronice bronhopulmonare care sunt însoțite de o tulburare a producției și transportului de mucus, pentru fluidificarea mucusului vâscos în afecțiunile acute și cronice ale căilor respiratorii.

II. Doze și mod de administrare:

- copii cu greutatea cuprinsă între 15 - 19 kg: 5 ml suspensie orală x 2/zi
- copii cu greutatea corporală cuprinsă între 20 - 30 kg: 5 ml suspensie orală x 3/zi
- copii cu greutatea corporală peste 30 kg și adolescent: 10 ml suspensie orală x 2/zi

III. Medici prescriptori: Medicii din specialitățile pneumologie, pediatrie, medicină internă și medicină de familie.

DCI: FORMOTEROLUM

I. Indicație terapeutică:

Astmul Bronșic persistent, forme moderate și severe, la pacienți care necesită tratament cu bronhodilatatoare în combinație cu tratament de lungă durată cu medicamente antiinflamatorii (inhalatoare și/sau glucocorticoizi).

BronhoPneumopatie Obstructivă Cronică (BPOC), unde este necesară terapia pe termen lung cu bronhodilatatoare.

II. Diagnostic:

A. Diagnostic de Astm Bronșic conform GINA, îndeplinind criteriile de mai jos:

-antecedente de simptome respiratorii variabile (apar variabil în timp și variază în intensitate):

- wheezing (respirație suierătoare întâlnită mai ales în cazul copiilor)
- dificultăți de respirație
- constricție toracică
- tuse

-și minim unul dintre:

- spirometrie cu creșterea VEMS (volumul expirator maxim în prima secundă) postbronhodilatator (20 - 30 min. după 400 mcg de salbutamol inhalator) cu > 12% și >200 mL (ideal 400 mL);
- variabilitatea PEF de minimum 20% în minimum 3 zile din 7 pe o durată de minimum 2 săptămâni;
- hiperreactivitate bronsică la metacolina (PC 20<8mg/ml);

B. Diagnostic de BPOC conform GOLD, îndeplinind toate criteriile de mai jos:

-spirometrie cu raport VEMS / CV < 0.70 post-bronhodilatator; la pacienții cu comorbidități VEMS/CV sub limita inferioară a normalului

- istoric de expunere la factori de risc (fumat , inf. resp. recurente, expunere noxe/gaze)

- adult

- simptome respiratorii (evaluate și cu chestionarul mMRC sau CAT)

- dispnee
- și/sau tuse cronică
- și/sau producție de spută
- constricție toracică

- absența criteriilor de astm

III. Criterii de includere:

1.Vârsta peste 12 ani (astm bronșic) și peste 18 ani (BPOC)

2.Diagnostic de astm bronșic persistent, forme moderate și severe, care necesită tratament cu bronhodilatatoare în combinație cu tratament de lungă durată cu medicamente antiinflamatorii (inhalatoare și/sau glucocorticoizi).

3.BPOC unde este necesară terapia pe termen lung cu bronhodilatatoare

IV. Criterii de excludere:

- Tratament primar al astmului bronșic
- Exacerbari severe de astm bronșic
- Tulburări majore de ritm cardiac
- Vârstă sub 12 ani (copii)
- Refuzul pacientului

V. Tratament:

Doze: Dozele (prizele) recomandate, sub formă de soluție de inhalat presurizată, se stabilesc în funcție de tipul bolii și gradul de severitate a bolii:

- o Astm Bronșic.

Adulți și adolescenți peste 12 ani: O priză dimineața și una seara (24 micrograme formoterol fumarat pe zi). În cazuri severe, până la maxim două prize dimineața și două seara (48 micrograme formoterol fumarat pe zi). Doza maximă zilnică este de 4 prize (48 micrograme formoterol fumarat pe zi).

- o Bronhopneumopatie cronică obstructivă

Adulți peste 18 ani: O priză dimineața și una seara (24 micrograme formoterol fumarat pe zi).

Pacienții nu trebuie să folosească inhalatorul mai mult de 3 luni de la data eliberării din farmacie!

Durata: Tratamentul se administrează pe termen lung, în funcție de eficacitate (stabilită în principal prin gradul de ameliorare a simptomelor și/sau reducerii numărului de exacerbări).

VI. Monitorizarea tratamentului:

Monitorizarea pacientului se face la 1 - 3 luni de la debutul medicației pentru a evalua eficacitatea acesteia, dar și tehnica inhalatorie adecvată, ulterior cel puțin anual.

VII. Întreruperea tratamentului:

- a. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul.
- b. Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranței, reacțiilor adverse sau efectului insuficient.

VIII. Contraindicații:

Hipersensibilitate la fumarat de formoterol sau la oricare dintre excipienți
Tulburări majore de ritm cardiac
Bronhospasm paradoxal
Hipokaliemie
Tratament cu IMAO, antidepressive triciclice sau blocanții beta-adrenergici
În timpul sarcinii, în special în primele 3 luni.

IX. Prescriptori:

- a) Pentru astmul bronsic: tratamentul se inițiază de medicii în specialitatea pneumologie, alergologie, pediatrie sau medicină internă și poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală,

Pentru BPOC: tratamentul se inițiază de medicii în specialitatea pneumologie, medicină internă și poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală

DCI: INDACATEROLUM

1. Definiție

Bronopneumonia obstructivă cronică se caracterizează prin obstrucția căilor aeriene care este de regulă progresivă, nu este complet reversibilă și nu se modifică marcat în decursul mai multor luni.

1. Indicații:

Indacaterolum este indicat ca tratament bronhodilatator de întreținere, pentru ameliorarea simptomelor la pacienții adulți cu boală pulmonară obstructivă cronică

2. Criterii de includere a pacienților

Diagnosticul de bronhopneumonie cronică obstructivă

1. Clinic

a. Tuse

- cronică: minim trei luni pe an, doi ani consecutiv = diagnostic de bronșită cronică,

- deseori productivă, cu spută mucoasă și uneori mucopurulentă
- predominant matinală ("toaleta bronșică")

b. - Dispnee

- simptomul central în BPOC
- apare inițial la eforturi mari: alergat, cărat greutăți mari, muncă fizică grea
- pacientul nu mai poate face aceleași eforturi ca persoanele de aceeași vârstă cu el

c. Examenul fizic

- obezitate sau hipoponderalitate
- semne de obstrucție: expir prelungit (durata auscultatorie a expirului este egală sau mai lungă decât a inspirului), raluri sibilante și ronflante, expir cu buzele ținute
- semne de hiperinflație: torace "în butoi" (diametru anteroposterior mărit)
- hipersonoritate la percuție, diminuarea murmurului vezicular, atenuarea zgomotelor cardiace
- semne de cord pulmonar cronic: galop drept, edeme gambiere (până la anasarcă)
- hepatomegalie de stază, jugulare turgescente
- semne de insuficiență respiratorie: cianoză centrală, flapping tremor, alterarea stării de conștiență

2. Spirometric

Obstrucția căilor aeriene este definită ca:

- VEMS < 80% din valoarea prezisă și
- VEMS/CVF < 70% din valoarea prezisă

VEMS - volum expirator maxim în prima secundă

CVF - capacitate vitală forțată

3. Inițierea tratamentului și doze

Indacaterolum este indicat ca tratament bronhodilatator de întreținere. Întrucât schema terapeutică cu indacaterolum este mai ieftină decât cea cu tiotropiu, la pacienții naivi care nu au fost tratați anterior cu beta2 adrenergice și antimuscarinice cu durată foarte lungă de acțiune, tratamentul se inițiază cu indacaterolum, iar doza recomandată reprezintă inhalarea conținutului unei capsule de 150 micrograme, o dată pe zi, utilizând inhalatorul. Doza trebuie crescută numai la recomandarea medicului. O doză de 300 micrograme, o dată pe zi, este recomandată în special la pacienții cu BPOC severă. Doza maximă recomandată este de 300 micrograme, o dată pe zi.

4. Monitorizarea tratamentului

Se face pe baza semnelor clinice și spirometrie

5. Întreruperea tratamentului

- Apariția semnelor de hipersensibilitate: reacții alergice, angioedem (inclusiv dificultăți la respirație sau înghițire, umflare a limbii, buzelor și feței), urticarie sau erupții cutanate

- Bronhospasm paradoxal

- Agravarea bolii

- Apariția efectelor*) sistemice

- Apariția efectelor*) cardiovasculare: creșterea alurii ventriculare, a tensiunii arteriale, semen EKG (aplatizarea undei T, prelungirea intervalului QT, subdenivelarea segmentului QT

- Hipokaliemie semnificativă care poate genera reacții cardiovasculare

- Hiperglicemie semnificativă în special la pacienții cu diabet zaharat.

6. Prescriptori

Inițierea se va face de către medicii din specialitatea pneumologie, alergologie, medicină internă iar continuarea se poate face și de către medicul de familie în dozele și pe durată recomandată în scrisoarea medicală

DCI: COMBINAȚII (INDACATEROLUM + GLICOPIRONIUM)

I. Indicație terapeutică:

BronhoPneumopatie Obstructivă Cronică (BPOC) pentru tratamentul bronhodilatator de întreținere pentru ameliorarea simptomelor la pacienții adulți

II. Diagnostic:

Diagnostic de BPOC conform GOLD, îndeplinind toate criteriile de mai jos:

- spirometrie cu raport VEMS / CV < 0.70 post-bronhodilatator; la pacienții cu comorbidități VEMS/CV sub limita inferioară a normalului
- istoric de expunere la factori de risc (fumat >20PA, inf. resp. recurente, expunere noxe/gaze)
- adult
- simptome respiratorii (evaluate și cu chestionarul mMRC sau CAT-anexa 2):
 - dispnee
 - și/sau tuse cronică
 - și/sau producție de spută
 - senzație de constricție toracică
- absența criteriilor de astm

III. Criterii de includere:

1. Vârsta peste 18 ani
2. Diagnostic de BPOC documentat conform criteriilor de mai sus
3. Unul din (anexa 1):
 - a) Grup GOLD B
 - pentru pacienții cu dispnee persistentă la terapia cu un sigur bronhodilatator cu lungă durată de acțiune (LAMA sau LABA)
 - terapie de primă intenție la pacienții cu dispnee severă (evaluată pe scala mMRC de ≥ 2)
 - b) Grup GOLD C
 - pacienții cu profil exacerbat persistent sub monoterapia cu LAMA (conform recomandărilor GOLD studiile clinice au arătat un efect superior în reducerea ratei de exacerbații LAMA versus LABA).
 - înaintea terapiei combinate LABA/ICS pentru pacienții exacerbați sub terapia cu LAMA din cauza riscului de pneumonie asociat terapiei ICS
 - c) Grup GOLD D
 - tratament de primă intenție la pacienții din grupul D
 - tratament alternativ după reevaluarea schemei terapeutice la pacienții tratați anterior cu combinația LABA/ICS și/sau LAMA/LABA/ICS

IV. Criterii de excludere:

- Apariția semnelor de hipersensibilitate: reacții alergice, angioedem (inclusiv dificultăți la respirație sau înghițire, umflare a limbii, buzelor și feței), urticarie sau erupție cutanată
- Bronhospasm paradoxal
- Apariția efectelor sistemice
- Efecte anticolinergice
- apariția efectelor cardiovasculare: creșterea aliurii ventriculare, a tensiunii arteriale, semn EKG (aplatizarea undei T, prelungirea intervalului QT, subdenivelarea segmentului QT)
- Hipokaliemia semnificativă care poate genera reacții cardiovasculare
- Hiperglicemia semnificativă în special la pacienții cu diabet zaharat
- Refuzul pacientului.

V. Tratament:

Doze: Doza recomandată este de indacaterol 85 µg și glicopiriniu 43 µg/capsulă, constând în inhalarea conținutului unei capsule, o dată pe zi, la aceeași oră, utilizând inhalatorul Ultibro Breezhaler.

Durata: Tratamentul se administrează pe termen lung, în funcție de eficacitate (stabilită în principal prin gradul de ameliorare al dispneei și/sau reducerii numărului de exacerbari).

VI. Monitorizarea tratamentului:

Monitorizarea pacientului se face la 1 - 3 luni de la debutul medicației pentru a evalua eficacitatea acesteia, dar și tehnica inhalatorie adecvată, ulterior cel puțin anual.

Eficacitatea medicației este evaluată pe baza evaluării clinice (subiective) a pacientului și a unor scale de dispnee (CAT sau mMRC) (anexa 2).

Modificarea parametrilor spirometrici nu contribuie la evaluarea eficienței tratamentului.

Testul de mers de 6 minute ar putea constitui un element suplimentar de evaluare a eficacității tratamentului.

VII. Întreruperea tratamentului:

- a. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul.
- b. Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranței, reacțiilor adverse sau efectului insuficient.

VIII. Contraindicații:

Hipersensibilitate la substanțele active (indacaterolum sau glicopironium) sau la oricare dintre excipienți (lactoză monohidrat, stearat de magneziu)

IX. Prescriptori:

Tratamentul se inițiază de medicii în specialitatea pneumologie sau medicină internă și poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

A. Clasificarea BPOC în grupuri GOLD

B.

Grupul A: Dispnee minoră (scor mMRC 0-1 și/sau CAT <10), fără risc de exacerbări (cel mult 1 exacerbare fără spitalizare în ultimul an)

Grupul B: Dispnee semnificativă (scor mMRC ≥ 2 și/sau CAT >10), fără risc de exacerbări (cel mult 1 exacerbare fără spitalizare în ultimul an)

Grupul C: Dispnee minoră (scor mMRC 0-1 și/sau CAT <10), cu risc de exacerbări (minim 1 sau 2 exacerbări cu spitalizare în ultimul an)

Grupul D: Dispnee semnificativă (scor mMRC ≥ 2 și/sau CAT >10), cu risc de exacerbări (minim 1 sau 2 exacerbări cu spitalizare în ultimul an)

Note:

BronhoPneumonia Obstructivă Cronică (BPOC) este o boală obișnuită ce poate fi prevenită/tratată, caracterizată prin simptome respiratorii persistente, limitarea fluxului de aer, datorate anomaliilor de căi aeriene/alveolare, ca urmare a expunerii îndelungate la noxe particulare sau gaze.

VEMS (volumul expirator maxim în prima secundă) folosit pentru diagnostic, prognostic și evaluarea spirometrică GOLD pe clasele 1-4 este cel măsurat postbronhodilatator (i.e. la 20-30 minute după administrarea a 400 μ g salbutamol inhalator, de preferință printr-o cameră de inhalare).

Exacerbarea este definită ca o agravare acută a simptomatologiei respiratorii din BPOC care determină terapia adițională specifică.

Exacerbare severă este definită prin una din:

- spitalizare continuă pentru exacerbare BPOC
- prezentare la camera de gardă / UPU pentru exacerbare BPOC

Terapia de întreținere cu bronhodilatatoare de lungă durată trebuie inițiată cât mai curând posibil, înainte de externarea din spital.

LAMA (Long Acting Muscarinic Antagonist) = Anticolinergic cu durată lungă de acțiune

LABA (Long Acting β 2-agonist) = β 2-agonist cu durată lungă de acțiune

ICS (Inhaled Corticosteroid) = Corticosteroid inhalator

Scala mMRC pentru măsurarea dispneei

Grad	Descriere
0	Am respirație grea doar la efort mare
1	Am respirație grea când mă grăbesc pe teren plat sau când urc o pantă lină
2	Merg mai încet decât alți oameni de vârsta mea pe teren plat datorită respirației grele, sau trebuie să mă opresc din cauza respirației grele când merg pe teren plat în ritmul meu
3	Mă opresc din cauza respirației grele după ce merg aproximativ 100 de metri sau câteva minute pe teren plat
4	Respirația grea nu îmi permite să ies din casă, sau am respirație grea când mă îmbrac sau mă dezbrac

Pacientul trebuie să aleagă varianta care se potrivește cel mai bine situației sale. Unii pacienți folosesc diferiți termeni pentru respirație grea: respirație îngreunată, respirație dificilă, sufocare, oboseală etc.

A. Scala CAT pentru evaluarea simptomelor

Pentru fiecare întrebare se marchează cu X cifra/celula care descrie cel mai bine starea			
EXEMPLU: Mă simt foarte bine		Mă simt foarte rău	SCOR
Nu tușesc niciodată	0 1 2 3 4 5	Pieptul meu este plin de mucus/secreții	
Nu am secreții/mucus	0 1 2 3 4 5	Imi simt pieptul foarte încărcat	
Nu imi simt pieptul încărcat deloc	0 1 2 3 4 5	Obolesc atunci când urc o pantă sau urc scarile	
Nu obolesc atunci când urc o pantă sau urc scarile	0 1 2 3 4 5	Mă simt foarte limitat în desfășurarea activităților casnice	

Nu sunt deloc limitat în desfășurarea activităților casnice	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Nu mă simt încrezător să plec de acasă din cauza condiției mele pulmonare	
Sunt încrezător să plec de acasă în ciuda condiției mele pulmonare	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Nu pot dormi din cauza condiției mele pulmonare	
Am multă energie	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Nu am energie deloc	
<div>Scorul Total</div>			

DCI: COMBINAȚII (ACLIDINIUM BROMIDUM + FORMOTEROLUM FUMARAT)

I. Indicație terapeutică:

BronhoPneumopatie Obstructivă Cronică (BPOC) pentru ameliorarea simptomelor, ca tratament bronhodilatator de întreținere

II. Diagnostic:

Diagnostic de BPOC conform GOLD, îndeplinind toate criteriile de mai jos:

- spirometrie cu raport VEMS / CV < 0.70 post-bronhodilatator; la pacienții cu comorbidități VEMS/CV sub limita inferioară a normalului

- istoric de expunere la factori de risc (fumat >20PA, inf. resp. recurente, expunere noxe/gaze)

- adult

- simptome respiratorii (evaluate și cu chestionarul mMRC sau CAT-anexa 2):

- o dispnee
- o și/sau tuse cronică
- o și/sau producție de spută
- o constricție toracică

- absența criteriilor de astm

III. Criterii de includere:

1. Vârsta peste 18 ani

2. Diagnostic de BPOC documentat conform criteriilor de mai sus

3. Unul din (anexa 1):

a) Grup GOLD B

- pentru pacienții cu dispnee persistentă la terapia cu un sigur bronhodilatator cu lungă durată de acțiune (LAMA sau LABA)

- terapie de primă intenție la pacienții cu dispnee severă (evaluată pe scala mMRC de ≥ 2)

b) Grup GOLD C

- pacienții cu profil exacerbator persistent sub monoterapia cu LAMA (conform recomandărilor GOLD studiile clinice au arătat un efect superior în reducerea ratei de exacerbări LAMA versus LABA).

- înaintea terapiei combinate LABA/ICS pentru pacienții exacerbatori sub terapia cu LAMA din cauza riscului de pneumonie asociat terapiei ICS

c) Grup GOLD D

- tratament de primă intenție la pacienții din grupul D

- tratament alternativ după reevaluarea schemei terapeutice la pacienții tratați anterior cu combinația LABA/ICS și/sau LAMA/LABA/ICS

IV. Criterii de excludere:

- Intoleranță la substanțele active sau la oricare dintre excipienți.

- Refuzul pacientului.

V. Tratament:

Doze: Doza uzuală este de 1 doză (340 mcg aclidiniu/12mcg fomoterol), de două ori pe zi, administrată pe cale inhalatorie, la interval de 12 ore

Durată: Tratamentul se administrează pe termen lung, în funcție de eficacitate (stabilită în principal prin gradul de ameliorare al dispneei și/sau reducerii numărului de exacerbări).

VI. Monitorizarea tratamentului:

Monitorizarea pacientului se face la 1 - 3 luni de la debutul medicației pentru a evalua eficacitatea acesteia, dar și tehnica inhalatorie adecvată, ulterior cel puțin anual. Eficacitatea medicației este evaluată pe baza evaluării subiective a pacientului și a unor scale de dispnee (CAT sau mMRC) (anexa 2). Modificarea parametrilor spirometrici nu contribuie la evaluarea eficienței tratamentului. Testul de mers de 6 minute ar putea constitui un element suplimentar de evaluare a eficacității.

VII. Întreruperea tratamentului:

- a. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul.
- b. Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranței, reacțiilor adverse sau efectului insuficient

VIII. Contraindicații:

Hipersensibilitate la lactoză sau la una din cele două substanțe active

IX. Prescriptori:

Tratamentul se inițiază de medicii în specialitatea pneumologie sau medicină internă și poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

ANEXA Nr. 1

Clasificarea BPOC în grupuri GOLD

Grupul A: Dispnee minoră (scor mMRC 0-1 și/sau CAT <10), fără risc de exacerbări (cel mult 1 exacerbare fără spitalizare în ultimul an)

Grupul B: Dispnee semnificativă (scor mMRC ≥ 2 și/sau CAT >10), fără risc de exacerbări (cel mult 1 exacerbare fără spitalizare în ultimul an)

Grupul C: Dispnee minoră (scor mMRC 0-1 și/sau CAT <10), cu risc de exacerbări (minim 1 sau 2 exacerbări cu spitalizare în ultimul an)

Grupul D: Dispnee semnificativă (scor mMRC ≥ 2 și/sau CAT >10), cu risc de exacerbări (minim 1 sau 2 exacerbări cu spitalizare în ultimul an)

Note:

BronhoPneumonia Obstructivă Cronică (BPOC) este o boală obișnuită ce poate fi prevenită/tratată, caracterizată prin simptome respiratorii persistente, limitarea fluxului de aer, datorate anomaliilor de căi aeriene/alveolare, ca urmare a expunerii îndelungate la noxe particulare sau gaze.

VEMS (volumul expirator maxim în prima secundă) folosit pentru diagnostic, prognostic și evaluarea spirometrică GOLD pe clasele 1-4 este cel măsurat postbronhodilatator (i.e. la 20-30 minute după administrarea a 400 μ g salbutamol inhalator, de preferință printr-o cameră de inhalare).

Exacerbarea este definită ca o agravare acută a simptomatologiei respiratorii din BPOC care determină terapia adițională specifică.

Exacerbare severă este definită prin una din:

-spitalizare continuă pentru exacerbare BPOC

-prezentare la camera de gardă / UPU pentru exacerbare BPOC

Terapia de întreținere cu bronhodilatatoare de lungă durată trebuie inițiată cât mai curând posibil, înainte de externarea din spital.

LAMA (Long Acting Muscarinic Antagonist) = Anticolinergic cu durată lungă de acțiune

LABA (Long Acting β 2-agonist) = β 2-agonist cu durată lungă de acțiune

ICS (Inhaled Corticosteroid) = Corticosteroid inhalator

ANEXA Nr. 2

Scala CAT pentru evaluarea simptomelor

Pentru fiecare întrebare se marchează cu X cifra/celula care descrie cel mai bine starea			
EXEMPLU: Mă simt foarte bine		Mă simt foarte rău	SCOR
Nu tușesc niciodată	0 1 2 3 4 5	Pieptul meu este plin de mucus/secreții	
Nu am secreții/mucus	0 1 2 3 4 5	Imi simt pieptul foarte încărcat	
Nu imi simt pieptul încărcat deloc	0 1 2 3 4 5	Obolesc atunci când urc o pantă sau urc scarile	
Nu obolesc atunci când urc o pantă sau urc scarile	0 1 2 3 4 5	Mă simt foarte limitat în desfășurarea activităților casnice	
Nu sunt deloc limitat în desfășurarea activităților casnice	0 1 2 3 4 5	Nu mă simt încrezător să plec de acasă din cauza condiției mele pulmonare	
Sunt încrezător să plec de acasă în ciuda condiției mele pulmonare	0 1 2 3 4 5	Nu pot dormi din cauza condiției mele pulmonare	
Am multă energie	0 1 2 3 4 5	Nu am energie deloc	

Scorul Total	
---------------------	--

Scala mMRC pentru măsurarea dispneei

Grad	Descriere
0	Am respirație grea doar la efort mare
1	Am respirație grea când mă grăbesc pe teren plat sau când urc o pantă lină
2	Merg mai încet decât alți oameni de vârsta mea pe teren plat datorită respirației grele, sau trebuie să mă opresc din cauza respirației grele când merg pe teren plat în ritmul meu
3	Mă opresc din cauza respirației grele după ce merg aproximativ 100 de metri sau câteva minute pe teren plat
4	Respirația grea nu îmi permite să ies din casă, sau am respirație grea când mă îmbrac sau mă dezbrac

Pacientul trebuie să aleagă varianta care se potrivește cel mai bine situației sale.

Unii pacienți folosesc diferiți termeni pentru respirație grea: respirație îngreunată, respirație dificilă, sufocare, oboseală etc.

DCI: COMBINAȚII (TROTROPIUM BROMHIDRAT + OLODATEROLUM CLORHIDRAT)

I. Indicație terapeutică:

BronhoPneumopatie Obstructivă Cronică (BPOC) pentru ameliorarea simptomelor, ca tratament bronhodilatator de întreținere

II. Diagnostic:

- Diagnostic de BPOC conform GOLD, îndeplinind toate criteriile de mai jos:
- spirometrie cu raport VEMS / CV < 0.70 post-bronhodilatator; la pacienții cu comorbidități VEMS/CV sub limita inferioară a normalului
 - istoric de expunere la factori de risc (fumat >20PA, inf. resp. recurente, expunere noxe/gaze)
 - adult
 - simptome respiratorii (evaluate și cu chestionarul mMRC sau CAT-anexa 2):
 - o dispnee
 - o și/sau tuse cronică
 - o și/sau producție de spută
 - o constricție toracică
 - absența criteriilor de astm

III. Criterii de includere:

1. Vârsta peste 18 ani
2. Diagnostic de BPOC documentat conform criteriilor de mai sus
3. Unul din (anexa 1):
 - a) Grup GOLD B
 - pentru pacienții cu dispnee persistentă la terapia cu un sigur bronhodilatator cu lungă durată de acțiune (LAMA sau LABA)
 - terapie de primă intenție la pacienții cu dispnee severă (evaluată pe scala mMRC de ≥ 2)
 - b) Grup GOLD C
 - pacienții cu profil exacerbator persistent sub monoterapia cu LAMA (conform recomandărilor GOLD studiile clinice au arătat un efect superior în reducerea ratei de exacerbări LAMA versus LABA).
 - înaintea terapiei combinate LABA/ICS pentru pacienții exacerbatori sub terapia cu LAMA din cauza riscului de pneumonie asociat terapiei ICS
 - c) Grup GOLD D
 - tratament de primă intenție la pacienții din grupul D
 - tratament alternativ după reevaluarea schemei terapeutice la pacienții tratați anterior cu combinația LABA/ICS și/sau LAMA/LABA/ICS

IV. Criterii de excludere:

- Intoleranță la Clorura de benzalconi, Edetat disodic, Acid clorhidric 1M (pentru ajustarea nivelului de pH) sau la unul din medicamentele active.
- Refuzul pacientului.

V. Tratament:

Doze: Doza recomandată este de 5mcg tiotropiu și 5mcg olodaterol, administrată sub formă a două pufuri eliberate din inhalatorul Respimat, o dată pe zi, la aceeași oră.

Durata: Tratamentul se administrează pe termen lung, în funcție de eficacitate (stabilită în principal prin gradul de ameliorare al dispneei și/sau reducerii numărului de exacerbari).

VI. Monitorizarea tratamentului:

Monitorizarea pacientului se face la 1 - 3 luni de la debutul medicației pentru a evalua eficacitatea acesteia, dar și tehnica inhalatorie adecvată, ulterior cel puțin anual.

Eficacitatea medicației este evaluată pe baza evaluării subiective a pacientului și a unor scale de dispnee (CAT sau mMRC) (anexa 2). Modificarea parametrilor spirometrici nu contribuie la evaluarea eficienței tratamentului. Testul de mers de 6 minute ar putea constitui un element suplimentar de evaluare a eficacității.

VII. Întreruperea tratamentului:

- a. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul.
- b. Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranței, reacțiilor adverse sau efectului insuficient

VIII. Contraindicații:

Hipersensibilitate la tiotropiu sau olodaterol sau la oricare dintre excipienți

IX. Prescriptori:

Tratamentul se inițiază de medicii în specialitatea pneumologie sau medicină internă și poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

ANEXA Nr. 1

Clasificarea BPOC în grupuri GOLD

Grupul A: Dispnee minoră (scor mMRC 0-1 și/sau CAT <10), fără risc de exacerbari (cel mult 1 exacerbare fără spitalizare în ultimul an)

Grupul B: Dispnee semnificativă (scor mMRC ≥ 2 și/sau CAT >10), fără risc de exacerbari (cel mult 1 exacerbare fără spitalizare în ultimul an)

Grupul C: Dispnee minoră (scor mMRC 0-1 și/sau CAT <10), cu risc de exacerbari (minim 1 sau 2 exacerbari cu spitalizare în ultimul an)

Grupul D: Dispnee semnificativă (scor mMRC ≥ 2 și/sau CAT >10), cu risc de exacerbari (minim 1 sau 2 exacerbari cu spitalizare în ultimul an)

Note:

BronhoPneumonia Obstructivă Cronică (BPOC) este o boală obișnuită ce poate fi prevenită/tratată, caracterizată prin simptome respiratorii persistente, limitarea fluxului de aer, datorate anomaliilor de căi aeriene/alveolare, ca urmare a expunerii îndelungate la noxe particulare sau gaze.

VEMS (volumul expirator maxim în prima secundă) folosit pentru diagnostic, prognostic și evaluarea spirometrică GOLD pe clasele 1-4 este cel măsurat postbronhodilatator (i.e. la 20-30 minute după administrarea a 400 µg salbutamol inhalator, de preferință printr-o cameră de inhalare).

Exacerbarea este definită ca o agravare acută a simptomatologiei respiratorii din BPOC care determină terapia adițională specifică.

Exacerbare severă este definită prin una din:
-spitalizare continuă pentru exacerbare BPOC
-prezentare la camera de gardă / UPU pentru exacerbare BPOC

Terapia de întreținere cu bronhodilatatoare de lungă durată trebuie inițiată cât mai curând posibil, înainte de externarea din spital.

LAMA (Long Acting Muscarinic Antagonist) = Anticolinergic cu durată lungă de acțiune

LABA (Long Acting β₂-agonist) = β₂-agonist cu durată lungă de acțiune

ICS (Inhaled Corticosteroid) = Corticosteroid inhalator

ANEXA Nr. 2

Scala CAT pentru evaluarea simptomelor

Pentru fiecare întrebare se marchează cu X cifra/celula care descrie cel mai bine starea			
EXEMPLU: Mă simt foarte bine		Mă simt foarte rău	SCOR
Nu tușesc niciodată	0 1 2 3 4 5	Pieptul meu este plin de mucus/secreții	
Nu am secreții/mucus	0 1 2 3 4 5	Imi simt pieptul foarte încărcat	
Nu imi simt pieptul încărcat deloc	0 1 2 3 4 5	Obolesc atunci când urc o pantă sau urc scarile	

Nu obolesc atunci când urc o pantă sau urc scarile	0 1 2 3 4 5	Mă simt foarte limitat în desfășurarea activităților casnice	
Nu sunt deloc limitat în desfășurarea activităților casnice	0 1 2 3 4 5	Nu mă simt încrezător să plec de acasă din cauza condiției mele pulmonare	
Sunt încrezător să plec de acasă în ciuda condiției mele pulmonare	0 1 2 3 4 5	Nu pot dormi din cauza condiției mele pulmonare	
Am multă energie	0 1 2 3 4 5	Nu am energie deloc	
Scorul Total			

Scala mMRC pentru măsurarea dispneei

Grad	Descriere
0	Am respirație grea doar la efort mare
1	Am respirație grea când mă grăbesc pe teren plat sau când urc o pantă lină
2	Merg mai încet decât alți oameni de vârsta mea pe teren plat datorită respirației grele, sau trebuie să mă opresc din cauza respirației grele când merg pe teren plat în ritmul meu
3	Mă opresc din cauza respirației grele după ce merg aproximativ 100 de metri sau câteva minute pe teren plat
4	Respirația grea nu îmi permite să ies din casă, sau am respirație grea când mă îmbrac sau mă dezbrac

*Pacientul trebuie să aleagă varianta care se potrivește cel mai bine situației sale.
Unii pacienți folosesc diferiți termeni pentru respirație grea: respirație îngreunată, respirație dificilă, sufocare, oboseală etc.*

DCI: GLICOPIRONIUM

I. Definiție

Bronhopneumonia obstructivă cronică se caracterizează prin obstrucția căilor aeriene care este de regulă progresivă, nu este complet reversibilă și nu se modifică marcat în decursul mai multor luni.

II. Indicații:

Glicopirionium este indicat ca tratament bronhodilatator de întreținere, pentru ameliorarea simptomelor la pacienții adulți cu boală pulmonară obstructivă cronică.

III. Criterii de includere a pacienților

Diagnosticul de bronhopneumonie cronică obstructivă

1. Clinic

a. Tuse

- cronică: minim trei luni pe an, doi ani consecutiv = diagnostic de bronșită cronică,

- deseori productivă, cu spută mucoasă și uneori mucopurulentă
- predominant matinală ("toaleta bronșică")

b. - Dispnee

- simptomul central în BPOC
- apare inițial la eforturi mari: alergat, cărat greutăți mari, muncă fizică grea;
- pacientul nu mai poate face aceleași eforturi ca persoanele de aceeași vârstă cu el

c. Examenul fizic

- obezitate sau hipoponderalitate
- semne de obstrucție: expir prelungit (durata auscultatorie a expirului este egală sau mai lungă decât a inspirului), raluri sibilante și ronflante, expir cu buzele ținute închise
- semne de hiperinflație: torace "în butoi" (diametru anteroposterior mărit)
- hipersonoritate la percuție, diminuarea murmurului vezicular, atenuarea zgomotelor cardiace
- semne de cord pulmonar cronic: galop drept, edeme gambiere (până la anasarcă)
- hepatomegalie de stază, jugulare turgescente
- semne de insuficiență respiratorie: cianoză centrală, flapping tremor, alterarea stării de conștiență

2. Spirometric

Obstrucția căilor aeriene este definită ca:

- VEMS < 80% din valoarea prezisă și
- VEMS/CVF < 70% din valoarea prezisă

VEMS - volum expirator maxim în prima secundă

CVF - capacitate vitală forțată

IV. Inițierea tratamentului și doze

Glicopiróniu este indicat ca tratament bronhodilatator de întreținere. Întrucât schema terapeutică cu glicopiróniu este mai ieftină decât cea cu tiotropiu, la pacienții naivi care nu au fost tratați anterior cu antimuscarinice cu durată foarte lungă de acțiune, tratamentul se inițiază cu glicopiróniu, iar doza recomandată constă în inhalarea conținutului unei capsule, o dată pe zi, utilizând inhalatorul.

V. Monitorizarea tratamentului

Se face pe baza semnelor clinice și spirometrie.

VI. Întreruperea tratamentului

- Apariția semnelor de hipersensibilitate: reacții alergice, angioedem (inclusiv dificultăți la respirație sau înghițire, umflare a limbii, buzelor și feței), urticarie sau erupții cutanate

- Bronhospasm paradoxal
- Efecte anticolinergice

VII. Prescriptori

Inițierea se va face de către medicii din specialitatea pneumologie, alergologie, medicină internă iar continuarea se poate face și de către medicul de familie în dozele și pe durată recomandată în scrisoarea medicală

DCI: OMALIZUMABUM

Indicații terapeutice:

Astmul alergic sever refractar insuficient controlat cu doze mari de corticosteroid inhalator în asociere cu beta-2 agonist cu durată lungă de acțiune, cu nivele de IgE serice totale în intervalul acceptat.

Diagnostic:

Diagnostic de astm conform Ghidului român de management al astmului (posibil în antecedente) prin simptome astmatice și minim unul dintre:

1. creșterea VEMS postbronhodilatator (20 - 30 min. după 400 mcg de salbutamol inhalator) cu minimum 12% și minimum 200 mL (ideal 400 mL);
2. variabilitatea PEF de minimum 20% în minimum 3 zile din 7 pe o durată de minimum 2 săptămâni;
3. hiperreactivitate bronșică la metacolină (PC20 < 8 mg/mL)

Criterii de includere:

1. vârsta peste 18 ani (pentru 12 - 18 ani recomandările sunt similare; pentru 6 - 11 ani - protocol pediatrie; nu este indicat sub 6 ani);
2. diagnostic de astm documentat de minimum 1 an;
3. alergie IgE mediată confirmată prin istoric (consult alergologic) și una din (inclusiv în antecedente):
 - a) test cutanat prick pozitiv la minimum un aeroalergen peren;
 - b) IgE specifice prezente la minimum un aeroalergen peren (peste nivelul prag indicat de laborator);
4. management al astmului optimizat într-un centru de referință în astm sever cu durată de urmărire de minimum 6 luni, care să includă:
 - a) tratament cu corticosteroizi inhalatori în doză de minimum 1.000 mcg fluticazonă propionat sau echivalent*1) în asociere cu beta-2 agonist cu durată lungă de acțiune timp de minimum 6 luni (tehnică inhalatorie și aderență la tratament);
 - b) asociere cu sau eșec documentat al asocierii cu antileucotrienă sau teofilină retard;

c) excluderea altor boli care pot mima astmul sever (diskinezia de corzi vocale, poliangită granulomatoasă eozinofilică - sindromul Churg-Strauss, aspergiloză bronhopulmonară alergică, BPOC etc.);

d) managementul corect al comorbidităților (rinosinuzită cronică, reflux gastroesofagian, tulburări psihice etc.) sau altor condiții (fumatul de țigarete);

*1) Beclometazonă dipropionat CFC/HFA non-fină 2.000 mcg, Budesonid 1.600 mcg (1.320 mcg ex-valvă), Beclometazonă dipropionat HFA ultra-fină 1.000 mg, Mometazonă furoat 800 mcg, Ciclesonid 640 mcg.

5. lipsa de control al astmului definită printr-una din (în condițiile îndeplinirii criteriului 4.a. de mai sus):

a) tratament cronic cu corticosteroid oral (echivalent prednison 10 mg/zi sau mai mult timp de minimum 6 luni);

b) minimum 4 exacerbări severe în ultimul an care au necesitat cure de corticosteroid oral cu durată de minimum 4 zile fiecare, documentate prin spitalizare continuă sau de zi sau prezentare la UPU/cameră de gardă

Criterii de excludere:

1. intoleranță la omalizumab sau la unul din excipienți;

2. fumător activ sau ex-fumător de mai puțin de 3 luni;

3. o boală alternativă (vezi 4.c.);

4. infecție respiratorie recentă (< 1 lună);

5. sarcină sau alăptare;

6. necompliance

Tratament:

Doze: Omalizumab se administrează prin injecție subcutanată la 2 sau 4 săptămâni interval în funcție de doza necesară. Doza maximă ce poate fi administrată odată este de 600 mg, ca urmare pentru cei care necesită doze cuprinse între 750 - 1.200 mg pe 4 săptămâni, se administrează jumătate (i.e. 375 - 600 mg) la fiecare 2 săptămâni. Doza administrată și intervalul în funcție de masa corporală și de nivelul IgE serice totale sunt figurate în tabel.

Durata: Omalizumab se administrează inițial pe o durată de 16 săptămâni, urmată de o evaluare de către medicul curant pentru a stabili efectul tratamentului asupra controlului astmului (vezi monitorizare). În cazul unui efect

favorabil, tratamentul se administrează indefinit, cu reevaluarea anuală a efectului și continuarea tratamentului la cei cu efect favorabil.

Monitorizarea tratamentului:

Evaluarea pacientului după 16 săptămâni de tratament printr-o evaluare globală a medicului specialist care se bazează pe (și se justifică prin) compararea următorilor parametrii cu valorile preexistente tratamentului cu omalizumab:

- controlul astmului printr-un chestionar ACT sau ACQ;
- frecvența exacerbărilor (ce include spitalizări de urgență, prezentări la camera de gardă, tratamente cu corticosteroizi sistemici);
- spirometrii seriate (la fiecare 4 săptămâni imediat înaintea administrării medicației, inclusiv omalizumab);
- monitorizarea PEF (este recomandată monitorizarea PEF minim matinală, minimum 80% din zile);

Pe baza acestor parametri medicul specialist curant va clasifica răspunsul la tratament ca:

- excelent (control complet al astmului);
- bun (ameliorare marcată a astmului);
- moderat (ameliorare evidentă, dar limitată a astmului);
- slab (fără o modificare evidentă în controlul astmului);
- agravare (a astmului).
- Tratamentul va fi continuat numai pentru pacienții cu răspuns excelent sau bun al astmului la 16 săptămâni de administrare de omalizumab.

Pentru pacienții care vor continua tratamentul peste 16 săptămâni evaluarea va fi anuală după aceleași criterii ca mai sus, cu decizia de a continua tratamentul în cazul în care se menține efectul favorabil inițial.

Oprirea tratamentului cu Omalizumab

- a) decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Omalizumab, contrar indicației medicale;
- b) decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Omalizumab în cazul intoleranței la tratament sau efectului insuficient sau absent

Contraindicații

- hipersensibilitate la omalizumab sau la unul din excipienți;
- sarcină, datorită efectelor incerte asupra fătului; astfel la femeile aflate la vârstă fertilă se recomandă folosirea unei metode de contracepție cu index Pearl < 1;
- alăptare

Prescriptori

Medicamentul poate fi prescris de către medicii din specialitățile pneumologie, pediatrie, alergologie și imunologie clinică calificați în diagnosticarea și tratamentul astmului bronșic sever persistent. Administrarea medicamentului se face sub supraveghere medicală.

Tabel. Doze folosite în funcție de masa corporală și de nivelul IgE serice totale determinate anterior începerii tratamentului:

- caractere bold pe fond gri deschis - doza odată la 4 săptămâni;
- caractere normale pe fond alb - doza odată la 2 săptămâni;
- fond gri închis - nu se administrează.

IgE serice totale inițiale (UI/mL)	> 40 - 50 kg	> 50 - 60 kg	> 60 - 70 kg	> 70 - 80 kg	> 80 - 90 kg	> 90 - 125 kg	> 125 - 150 kg
>= 30 - 100	# 150	# 150	# 150	# 150	# 150	# 300	# 300
> 100 - 200	# 300	# 300	# 300	# 300	# 300	# 450	# 600
> 200 - 300	# 300	# 300	# 450	# 450	# 450	# 600	375
> 300 - 400	# 450	# 450	# 450	# 600	# 600	450	525
> 400 - 500	# 450	# 600	# 600	375	375	525	600

> 500 - 600	# 600	# 600	375	450	450	600	*
> 600 - 700	# 600	375	450	450	525	*	*
> 700 - 800	375	450	450	525	600	*	*
> 800 - 900	375	450	525	600	*	*	*
> 900 - 1.000	450	525	600	*	*	*	*
> 1.000 - 1.100	450	600	*	*	*	*	*
> 1.100 - 1.200	525	600	*	*	*	*	*
> 1.200 - 1.300	525	*	*	*	*	*	*
> 1.300 - 1.500	600	*	*	*	*	*	*

Câmpurile aferente casetelor gri deschis au fost marcate cu #.

Câmpurile aferente casetelor gri închis au fost marcate cu *.

DCI: DEFEROXAMINUM

Definiția afecțiunii

Supraîncărcarea cronică cu fier (hemosideroză) secundară transfuziilor repetate de concentrat eritrocitar în:

- β -talasemia majoră și intermedia
- sindroame mielodisplazice
- aplazie medulară
- alte anemii
- boli hemato-oncologice politransfuzate

În absența tratamentului chelator de fier evoluția este progresivă spre deces prin multiple insuficiențe de organ datorate supraîncărcării cu fier.

Criterii de includere

pacienți cu β -talasemie majoră cu vârste peste 2 ani;
după transfuzia a aprox. 20 unități concentrat eritrocitar sau la o valoare a feritinei serice în jur de 1000 $\mu\text{g/l}$.

Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Dozele standard

la copii 20 - 40 mg/Kgc (nu se depășește 40 mg/Kgc)

la adult 50 - 60 mg/Kgc

în perfuzie subcutanată lentă pe parcursul a 8 - 12 ore/zi, minim 6 nopți/săptămână prin intermediul unei pompițe portabile;

în funcție de vârsta pacientului, greutate și nivelul feritinei serice cu păstrarea indexului terapeutic (doza medie zilnică de Desferal în mg/Kgc/valoarea feritinei serice în $\mu\text{g/l}$) sub 0,025;

se asociază vitamina C în doză limitată la 2 - 3 mg/Kgc/zi (oral și numai timpul perfuziei);

Chelarea intensivă cu deferoxamină - infuzie continuă 24 ore intravenos sau subcutanat are următoarele indicații:

persistența valorilor crescute ale feritinei serice;

boală cardiacă semnificativă;

înaintea sarcinii sau transplantului medular.

(doză 50 - 60 mg/Kgc/zi)

Monitorizarea tratamentului

la fiecare 3 luni:

feritina serică;

monitorizarea creșterii longitudinale și greutateii corporale la pacienții pediatrici;

control oftalmologic și audiologic de specialitate înaintea începerii tratamentului și la 3 luni pentru pacienții cu concentrații plasmatice ale feritinei serice scăzute și anual în rest;

bianual evaluarea funcției cardiace;

anual evaluarea funcției endocrine.

Criterii de excludere din tratament

Reacții adverse:

sistemice cronice:

oculare;

auditive;

displazia cartilaginoasă a oaselor lungi și coloanei vertebrale asociate cu tulburări de creștere la copiii mici;

sindrom pulmonar acut;

reacții senzitive generalizate;

reacții cutanate locale severe;

hipersensibilitate la deferoxamină (șoc anafilactic, angioedem)

Co-morbidități:

insuficiența renală severă;

Non-responder:

nu este cazul

Non-compliant:

datorită administrării subcutanate zilnice complianța este scăzută la tratament.

Prescriptori: medicul hematolog sau oncolog”

DCI: DEFERASIROXUM

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:

- Supraîncărcarea cronică cu fier (hemosideroză) secundară transfuziilor repetate de concentrat eritrocitar în:
 - o beta-talasemia majoră și intermedia
 - o sindroame mielodisplazice
 - o aplazie medulară
 - o alte anemii
 - o boli hemato-oncologice politransfuzate
 - o transplant medular
- Sindroamele talasemice independente de transfuziile de sânge (NTDT)
- Evoluție progresivă spre deces în absența tratamentului transfuzional și a tratamentului chelator de fier.

II.CRITERII DE INCLUDERE:

- tratamentul supraîncărcării cronice cu fier secundară transfuziilor de sânge frecvente (≥ 7 ml masă eritocitară/kg și lună) la pacienții cu beta-talasemie majoră, cu vârsta de 6 ani sau mai mult
- atunci când tratamentul cu deferoxamină este contraindicat sau inadecvat la următoarele grupe de pacienți:
 - o la pacienții copii cu beta-talasemie majoră, cu supraîncărcare cronică cu fier secundară transfuziilor de sânge (≥ 7 ml masă eritocitară /kg și lună), cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani,
 - o la pacienții adulți, copii și adolescenți cu beta-talasemie majoră cu supraîncărcare cu fier secundară transfuziilor de sânge ocazionale (< 7 ml masă eritocitară/kg și lună), cu vârsta de 2 ani sau mai mult,
 - o la pacienții adulți, copii și adolescenți cu alte anemii, cu vârsta de 2 ani sau mai mult.
 - o la pacienții cu alte anemii ereditare, cu vârsta de 2 ani sau mai mult
- tratamentul supraîncărcării cronice cu fier care necesită tratament de chelare atunci când tratamentul cu deferoxamină este contraindicat sau inadecvat, la pacienți cu sindroame de talasemie independentă de transfuzii, cu vârsta de 10 ani și peste această vârstă

III.TRATAMENT (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

A. Supraîncărcarea cronică cu fier (hemosideroză) secundară transfuziilor repetate

Doze:

- după transfuzia a aprox. 20 unități masă eritocitară sau concentrația serică de feritină $>1000 \mu\text{g/l}$
 - doza inițială de 20 mg/Kgc/zi;
 - poate fi avută în vedere administrarea unei doze zilnice inițiale de 30 mg/kg la pacienții care necesită reducerea nivelurilor ridicate de fer din organism și cărora li se administrează, de asemenea, peste 14 ml masă eritocitară/kg și lună (aproximativ >4 unități/lună pentru un adult)
- la valori ale feritinei serice sub 1000 micrograme/l încărcarea cu fier este controlată cu o doză de 10 - 15 mg/Kgc/zi;
- tratament zilnic în funcție de valoarea feritinei serice, pentru obținerea unei balanțe negative a fierului.

Ajustarea dozei

- la fiecare 3 până la 6 luni, pe baza tendinței de evoluție a concentrației plasmatice a feritinei
- ajustările dozei pot fi efectuate în trepte de 5 până la 10 mg/kg și vor fi adaptate răspunsului terapeutic individual al fiecărui pacient și obiectivelor terapeutice (menținerea sau reducerea încărcării cu fier)
- la pacienții care nu sunt controlați în mod adecvat cu doze de 30 mg/kg (de exemplu concentrația plasmatică a feritinei persistă la valori peste $2500 \mu\text{g/l}$ și nu indică o tendință de scădere în timp), pot fi avute în vedere doze de până la 40 mg/kg
- la pacienții cărora li se administrează doze mai mari de 30 mg/kg: reduceri ale dozei în trepte de 5 până la 10 mg/kg după ce s-a realizat controlul (concentrația plasmatică a feritinei persistă sub $2500 \mu\text{g/l}$ și indică o tendință de scădere în timp)
- la pacienții la care concentrația plasmatică de feritină a atins valoarea țintă (de regulă, între 500 și $1000 \mu\text{g/l}$): reduceri ale dozei în trepte de 5 până la 10 mg/kg pentru menținerea nivelurilor de feritină în intervalul țintă.

B. Sindroame talasemice independente de transfuziile de sânge (NTDT)

Tratamentul de chelare trebuie început atunci când concentrația hepatică de fier [CHF] $\geq 5 \text{ mg Fe/g}$ masă uscată [ms] sau concentrația plasmatică a feritinei în mod consecvent $> 800 \mu\text{g/l}$

Doza inițială

- Doza zilnică inițială recomandată de deferasirox la pacienți cu sindroame de talasemie independentă de transfuzii este de 10 mg/kg corp

Ajustarea dozei

- la fiecare 3 până la 6 luni de tratament, trebuie avută în vedere o creștere treptată a dozei cu câte 5 până la 10 mg/kg dacă CHF a pacientului este ≥ 7 mg Fe/g mu sau dacă feritina plasmatică este în mod consecvent $> 2000 \mu\text{g/l}$ și nu prezintă o tendință descendentă
- dacă feritina plasmatică este $\leq 1000 \mu\text{g/l}$, doza nu trebuie să depășească 10 mg/kg
- la pacienții la care doza a fost crescută la > 10 mg/kg, se recomandă reducerea dozei la 10 mg/kg sau mai puțin atunci când CHF este < 7 mg Fe/g mu sau feritina plasmatică este $\leq 1000 \mu\text{g/l}$
- dacă feritină plasmatică $< 300 \mu\text{g/l}$, tratamentul trebuie oprit.

I. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI:

Test	Frecvență
Feritinemie	lunar
Creatinemie	- de două ori înainte de începerea tratamentului - săptămânal în prima lună după începerea tratamentului sau după modificarea dozei, lunar după aceea
Clearence al creatininei	- înainte de începerea tratamentului;

	- săptămânal în prima lună după începerea tratamentului sau după modificarea dozei, lunar după aceea
Concentrații plasmatice ale transaminazelor	lunar
Proteinurie	lunar
Indicatori ai funcției tubulare	după cum este necesar
Testare auditivă și oftalmologică	înainte de începerea tratamentului și apoi anual

II. **CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:**

- **Reacții adverse:**
 - o creșteri persistente și progresive ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor hepatice;
 - o creșteri ale valorilor creatinemiei (> 33% față de valoarea inițială) sau scăderi ale valorilor clearance-ului creatininei (< 60 ml/min.)
 - o modificări semnificative ale rezultatelor testelor auditive și oftalmologice;
 - o reacții grave de hipersensibilitate (șoc anafilactic și angioedemul).
- **Co-morbidități:**
 - o insuficiența renală sau disfuncții renale semnificative;
 - o insuficiență hepatică severă;
- **hipersensibilitate** la substanța activă a deferasirox-ului sau la oricare dintre excipienți;
- **sarcina.**

VI.PRESCRIPTORI:

- medicul hematolog;
- in judetele in care nu exista medic hematolog,prescriptia poate fi facuta de medicul în specialitatea medicină internă sau medicul pediatru, pe baza recomandarii unui medic hematolog.

DCI: SEVELAMER

Indicații

Administrarea sevelamer hidroclohid este recomandată ca terapie de linia a doua în tratamentul hiperfosfatemiei în BCR stadiul 5D în cazuri selecționate, la bolnavi dializați: cu hiperfosfatemie ($> 5,5$ mg/dL) persistentă chiar după 4 săptămâni de tratament adecvat (restricție dietetică de fosfați, ajustarea dozelor de săruri de calciu la conținutul în fosfați al alimentelor ingerate, adecvarea dializei) și după o cură scurtă (4 săptămâni) de hidroxid de aluminiu sau atunci când există contraindicații ale sărurilor de calciu [(calcificări ectopice extinse, hipercalcemie (calcemiei totală corectată $> 10,2$ mg/dL, calciu ionic seric $> 5,4$ mg/dL), iPTH < 150 pg/mL (sub 2 - 3 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) la două determinări consecutive].

Tratament

Ținta tratamentului

Controlul concentrației fosfaților serici (3,5 - 5,5 mg/dL).

Doze

Doza de inițiere:

1. 800 mg de 3 ori pe zi, la bolnavi care nu primeau anterior săruri de calciu, dacă fosfatemia este 5,6 - 7,5 mg/dL și la bolnavii anterior tratați cu săruri de calciu în doză < 3 g/zi;
2. 1,6 g de 3 ori pe zi, la bolnavi care nu primeau anterior săruri de calciu, dacă fosfatemia este $> 7,5$ mg/dL și la bolnavii anterior tratați cu săruri de calciu în doză > 3 g/zi.

Ajustarea dozei este recomandată după 2 - 3 săptămâni de tratament, în funcție de fosfatemie:

1. $> 5,6$ mg/dL - se crește fiecare doză cu 400 - 800 mg;
2. între 3,5 - 5,5 mg/dL - se menține aceeași doză;
3. $< 3,5$ mg/dL - se scade fiecare doză cu 400 - 800 mg.

Monitorizare

1. calcemia (calciu ionic, calcemie totală corectată), fosfatemia și produsul fosfo-calcic - săptămânal până la atingerea valorilor țintă și la bolnavii în tratament concomitent cu activatori ai receptorilor vitaminei D, apoi lunar;
2. iPTH - semestrial (în absența tratamentului cu activatori ai receptorilor vitaminei D);
3. bicarbonatul seric - la 2 săptămâni interval în faza de inițiere a tratamentului, apoi lunar;
4. colesterolemia, trigliceridemia trebuie monitorizate trimestrial și probele de coagulare - semestrial.

Întreruperea administrării

Este recomandată în caz de scădere a fosfatemiei sub 3,5 mg/dL, persistentă chiar după scăderea dozelor la două determinări lunare consecutive.

Prescriptori

Prescrierea și monitorizarea tratamentului cu sevelamerum hidrocloricum va fi efectuată de către medicii nefrologi. Bolnavilor dializați nu li se pot prescrie și elibera rețete prin farmacii cu circuit deschis pentru sevelamerum hidrocloricum, deoarece tratamentul tulburărilor metabolismului mineral este inclus în serviciul de dializă.

DCI: AMINOACIZI, INCLUSIV COMBINAȚII CU POLIPEPTIDE

Indicații

Tratamentul cu cetanalogi ai aminoacizilor esențiali este indicat pacienților cu Boală cronică de rinichi (BCR) stadiile:

1. 4 și 5 ($\text{eRFG} \leq 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$), stare de nutriție bună (SGA A/B, serinemie $> 3 \text{ g/dL}$), complianță anticipată bună la dietă, pentru încetinirea degradării funcției renale și/sau întârzierea momentului inițierii tratamentului de substituție a funcțiilor renale la bolnavi cu BCR în stadiile 4 și 5.

2. 5D cu stare de nutriție alterată (SGA B/C, serinemie $< 3 \text{ g/dL}$) și co-morbidități (diabet zaharat, insuficiență cardiacă), pentru ameliorarea stării de nutriție.

Tratament

Ținta tratamentului

1. Reducerea/stoparea reducerii eRFG
2. Ameliorarea stării de nutriție (creșterea serinemiei, ameliorarea SGA)

Doze

1. Pacienții cu BCR stadiul 4 - 5: 1 tb/5 kg corp-zi, repartizată în 3 prize, la mese, în asociere cu modificarea dietei: aport de 30 - 35 kcal/kg/zi și de 0,3 g proteine/kg/zi (fără proteine cu valoare biologică mare), pe toată durata tratamentului;

2. Pacienți cu BCR stadiul 5D: 1 tb/5 kg corp-zi, repartizată în 3 prize, la mese, în asociere cu o dietă care asigură un aport de 30 - 35 kcal/kg/zi, pe toată durata tratamentului.

Monitorizarea bolnavilor

Presupune urmărirea: parametrilor funcției renale - lunar (eRFG, proteinurie), parametrilor metabolici - trimestrial (uree serică și urinară, calcemie, fosfatemie, bicarbonat seric); parametrilor stării de nutriție - semestrial (jurnal dietetic, indice de masă corporală, procent din masă corporală standard, masă grăsoasă, SGA), respectiv trimestrial (serinemie, proteină C reactivă).

Criterii de excludere din tratament

1. Apariția semnelor viscerale ale uremiei (pericardită, tulburări gastro-intestinale, encefalopatie), dezechilibre hidro-electrolitice severe și reducerea eRFG sub 10 mL/min, cu necesitatea inițierii dializei.

2. Refuzul sau non-complianța bolnavului față de protocolul dietetic/terapeutic.

3. Apariția semnelor de malnutriție protein-calorică (SGA C, albuminemie $< 3 \text{ g/dL}$).

4. Lipsa de ameliorare a semnelor de malnutriție după 6 luni, la pacienții cu BCR stadiul 5D.

Prescriptori

Tratamentul va fi prescris de medici nefrologi.

Condiții de prescriere

Conform protocolului: Ketosteril(R).